

18+

ISSN 1727-2378
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 6 (2020)

HEROES OF OUR TIME

Their faces are hidden behind masks, but their deeds are known throughout the country: they work in the “red zone,” saving the lives and health of women and newborns. Hats off to you and wishes for good health, dear colleagues!

Герои нашего времени

Их лица скрыты под маской, но подвиг известен всей стране: они работают в «красной зоне», спасая жизнь и здоровье женщин и новорожденных. Низкий поклон и крепкого здоровья, дорогие коллеги!

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 19, № 6 (2020)

Акушер-гинеколог vs COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала проверкой на прочность систем здравоохранения во всем мире. Современная организация оказания акушерской и перинатальной помощи, внедренная в последние годы в России, хорошо зарекомендовала себя в непростых эпидемических условиях. Благодаря слаженной работе специалистов и четко выстроенной маршрутизации пациентов в короткие сроки удалось взять ситуацию под контроль. В помощь врачам уже в начале апреля Министерство здравоохранения выпустило методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Меняющаяся ситуация вносит свои коррективы в алгоритмы лечения. А пока идут дискуссии по поводу особенностей течения инфекции у беременных, акушеры-гинекологи, работающие в «красной зоне», спасают жизнь и здоровье женщин и новорожденных.

От редакции журнала «Доктор.Ру»

ПРОТОПОПОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

д. м. н., профессор, главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Иркутской области, заслуженный врач России

В медицинских учреждениях Иркутской области родоразрешены 13 беременных с COVID-19, из них 6 путем кесарева сечения (КС). Две беременные были родоразрешены путем КС в сроке 35–36 недель в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью, 2 — с острой гипоксией плода на фоне среднетяжелого течения двусторонней пневмонии, 2 — по акушерским показаниям: рубец на матке после двух и трех операций КС. Влияние COVID-19 на развитие тяжелых осложнений при беременности не отмечено. Все новорожденные обследованы и изолированы, случаи заболевания у них не зарегистрированы. Неонатальных осложнений также не было. Медицинский персонал использовал средства индивидуальной защиты, случаи инфицирования не выявлены. В настоящее время нашей главной задачей является наблюдение беременных, перенесших COVID-19. Дистанционный консультативный центр перинатального центра ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» обеспечивает мониторинг всех беременных, проведение телемедицинских консультаций с федеральным центром.



Фото предоставлено Протопоповой Н.В.

КОНЫШЕВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

к. м. н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Алгоритмы ведения родов у рожениц с COVID-19 исключают инфицирование персонала и новорожденного. Для рожениц предусмотрены отдельные родовые боксы, в которых они были до родов, рожали и находились в раннем послеродовом периоде. После рождения малыша сразу разлучали с матерью. Чтобы исключить риск его инфицирования, пуповину пересекали сразу, к груди в родзале младенца не прикладывали. Дальше мы работали по алгоритму, исключающему инфицирование ребенка от матери после родов: новорожденного переводили в детское отделение, наблюдали за ним там, затем выписывали домой или переводили в другую больницу, если это было необходимо.



Фото предоставлено ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»

АРТЫМУК НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в СФО, президент КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов»

В Новокузнецкой городской клинической больнице № 1 женщина с подтвержденным диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» родила мальчика. Роды путем кесарева сечения прошли успешно, без осложнений. Под наблюдением опытных специалистов младенцу была оказана необходимая медицинская помощь. Это пока единственный случай таких родов в регионе. Эпидемиологическая обстановка в Кемеровской области остается относительно стабильной.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арково В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
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

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia; **Scherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evssegnee, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Germany
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia

Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Karпова, E.P., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Kon, I.Ya., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovetchkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia

Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин, В.М., MD, Moscow, Russia
Сутурина, Л.В., MD, Irkutsk, Russia
Таточенко, В.К., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

Основан в 2002 году

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 — 0,438

Редактор выпуска

«Доктор.Ру» Гинекология. Том 19, № 6 (2020)

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

Научные редакторы

Аполихина И.А., д. м. н., профессор

Артымук Н.В., д. м. н., профессор

Барина И.В., д. м. н.

Бибнева Т.Н., к. м. н.

Кирсанова Т.В., к. м. н.

Костюков К.В., к. м. н.

Кузнецова И.В., д. м. н., профессор

Цхай В.Б., д. м. н., профессор

Чернова Н.И., д. м. н., доцент

Чечнева М.А., д. м. н.

Унанян А.Л., д. м. н., профессор

Медицинский советник

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

Главный редактор журнала

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке — © «Доктор.Ру», благодарим руководство ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ» за организацию съемок; с. 5 — предоставлено ГК «Мать и Дитя»

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

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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.)

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

■ — на правах рекламы

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

доступны полные тексты статей.

Каждой статье присвоен DOI

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

Подписной индекс журнала в каталоге

Агентства «Роспечать»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 23.07.2020

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 10 000 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 19, № 6 (2020)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 5–6 **Академик РАН М.А. Курцер:** «Возможности ВРТ огромны... эти методы применяются не только при лечении бесплодия, но и для диагностики наследственных заболеваний у фертильных пациентов»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 7–14 **Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз**
Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е.
- 15–22 **Альтернатива повторному кесареву сечению**
Вученович Ю.Д., Новикова В.А., Радзинский В.Е.
- 23–29 **Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1**
Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайц В.А., Нестеров И.М.
- 30–35 **Прегавидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов**
Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В.
- 36–39 **Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами**
Селихова М.С., Абабемян Н.В.
- 40–44 **Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов**
Поспелова Я.Ю., Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Павличенко М.В., Маркова Т.В.
- 45–49 **Прогнозирование диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете у матери**
Ремнёва О.В., Рожкова О.В., Трухачева Н.В., Брусенцов И.Г.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 50–56 **СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы (обзор литературы)**
Лазарева Л.М., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В., Сутурина Л.В.
- 57–62 **Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах**
Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д.
- 63–69 **Особенности лечения вагинальных инфекций во время подготовки к гинекологическим операциям**
Апресян С.В., Слюсарева О.А., Апресян В.С.
- 70–78 **Морфологические особенности *m. levator ani* при пролапсе гениталий**
Лологаева М.С., Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Арютин Д.Г., Михалёва Л.М., Мидибер К.Ю., Геворгян Д.А., Хованская Т.Н.
- 79–84 **Опыт применения комбинированного препарата (НПВП с витаминами группы В) в гинекологической практике**
Кебина А.Л., Сычёва А.С., Ковпий Ю.В., Гаджиева С.И., Канахина А.В., Вёрткин А.Л.
- 85–90 **Гормоны и сосуды: *pro et contra***
Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В.

Founded in 2002

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): 0.438

Doctor.Ru Gynecology, Vol. 19, No. 6 (2020):

Issue Editor

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

Science Editors:

I.A. Apolihina, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.V. Artyumuk, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.V. Barinova, Doctor of Medical Sciences

T.N. Bebnova, Candidate of Medical Sciences

T.V. Kirsanova, Candidate of Medical Sciences

K.V. Kostyukov, Candidate of Medical Sciences

I.V. Kuznetsova, Professor, Doctor of Medical Sciences

V.B. Tschai, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.I. Tchernova, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

M.A. Chechneva, Doctor of Medical Sciences

A.L. Unanyan, Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

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

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

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

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover: © Doctor.Ru. We thank the authorities of City Clinical Hospital No. 15 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health for arranging a photography session.

Page 5: Courtesy of the "Mother and Child" group of companies

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

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

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

Doctor.Ru was registered in August 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)

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

■ This is paid promotional information

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

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

Subscription codes in the Rospechat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 23.07.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 10,000 emails

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 6 (2020)

INTERVIEW

- 5–6 **M.A. Kurtser, Academician, Member of the Russian Academy of Sciences:** "The potential of assisted reproductive technologies is enormous... These methods are used not only to treat infertility, but also to diagnose hereditary diseases in fertile patients"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 7–14 **Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis**
A.S. Olenev, A.G. Konoplyannikov, Yu.D. Vuchenovich, A.A. Ziyadinov, V.A. Novikova, V.E. Radzinsky
- 15–22 **An Alternative to Repeat Cesarean Section**
Yu.D. Vuchenovich, V.A. Novikova, V.E. Radzinsky
- 23–29 **Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 1**
V.F. Bezhenar, A.V. Smirnov, R.R. Temirbulatov, K.A. Gabelova, V.A. Shapkaits, I.M. Nesterov
- 30–35 **Preconception Care: Proven Benefits. Essential Micronutrients as Part of Multivitamin Combinations**
V.E. Radzinsky, A.V. Soloviova, O.A. Kuznetsova, T.V. Smirnova
- 36–39 **Optimal Treatment of Bacterial Vaginosis before Delivery**
M.S. Selikhova, N.V. Ababekyan
- 40–44 **Prenatal Diagnosis of Pseudoamniotic Band Syndrome following Laser Coagulation of Placental Anastomoses**
Ya.Yu. Pospelova, N.V. Kosovtsova, N.V. Bashmakova, M.V. Pavlichenko, T.V. Markova
- 45–49 **Gestational Diabetes Mellitus: Predicting Diabetic Fetopathy**
O.V. Remnyova, O.V. Rozhkova, N.V. Trukhacheva, I.G. Brusentsov

GYNECOLOGY

- 50–56 **Polycystic Ovary Syndrome in Women of Reproductive Age: Phenotypic Variety and Diagnostic Approaches. Review of Literature**
L.M. Lazareva, E.M. Sharifulin, L.V. Belenkaya, L.V. Suturina
- 57–62 **Difficulties in Diagnosing and Preventing Recurrence of Chronic Cervicitis and Vaginitis**
T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova, A.S. Shmatkova, T.D. Kovaleva
- 63–69 **Treating Vaginal Infections during Preparation for Gynecological Surgery**
S.V. Apresyan, O.A. Slyusareva, V.S. Apresyan
- 70–78 **Morphology of the Levator Ani in Patients with Genital Prolapse**
M.S. Logogaeva, L.R. Toktar, M.R. Orazov, D.G. Aryutin, L.M. Mikhalyova, K.Yu. Midiber, D.A. Gevorgyan, T.N. Khovanskaya
- 79–84 **Using a Combination Preparation (NSAID and B vitamins) in Gynecologic Practice**
A.L. Kebina, A.S. Sychyova, Yu.V. Kovpiy, S.I. Gadzhieva, A.V. Kanakhina, A.L. Vyortkin
- 85–90 **Hormones and Vessels: Pros and Cons**
M.R. Kuznetsov, O.V. Papisheva, B.B. Orlov, I.V. Sorokina

«Возможности ВРТ огромны... эти методы применяются не только при лечении бесплодия, но и для диагностики наследственных заболеваний у фертильных пациентов»



Курцер Марк Аркадьевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФGAOU ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; создатель сети госпиталей и клиник «Мать и дитя».

Автор и соавтор 306 научных работ. Под его руководством выполнены и защищены 2 докторские и 11 кандидатских диссертаций. Имеет патенты на изобретения: способ лечения послеродового кровотечения путем наложения тампонирующих скобкообразных швов на матку, способ лечения маточного послеродового кровотечения и двухбаллонный катетер для его осуществления, способ подготовки незрелой или недостаточно зрелой шейки матки к родам при доношенной беременности, осложненной преждевременным излитием светлых околоплодных вод. Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, медалью «В память 850-летия Москвы», является лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, премии лучшим врачам России «Призвание».

— **Уважаемый Марк Аркадьевич, Ваша научная деятельность направлена на снижение перинатальной потери. Какие организационные меры позволят добиться результата?**

— Снижение перинатальных потерь — очень важная задача. В настоящее время благодаря развитию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ее можно решать уже на этапе подготовки к беременности, предотвратив ряд наследственных заболеваний у будущего ребенка. У пар с наследственными заболеваниями, такими как муковисцидоз, заболевания обмена веществ, при резус-конflikте проводится преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), позволяющая переносить в матку здоровый эмбрион. И сегодня уже есть опыт: в одной из клиник ГК «Мать и дитя» несколько лет назад родился первый в нашей стране здоровый ребенок у родителей — носителей муковисцидоза.

Очень важно с ранних сроков беременности наблюдаться у врача, проводить полный комплекс обследований, включая ПГД, для выявления повышенного риска преэклампсии — одного из грозных и частых осложнений беременности. Это дает возможность своевременно осуществить профилактические меры и предотвратить репродуктивные потери.

Хочу также отметить значение преимплантационного генетического скрининга (ПГС), когда эмбрионы от родителей с предположительно нормальным кариотипом обследуются на наличие анеуплоидии. Самая частая хромосомная аномалия — трисомия по 21 паре (синдром Дауна).

— **Сейчас медицина плода — одно из приоритетных направлений развития мировой и отечественной медицины. Вы инициатор внедрения в практику ПГД, других инновационных методов оценки состояния и лечения плода. Можно ли говорить о существенном прорыве в дородовой профилактике и лечении наследственных заболеваний в России?**

— Конечно. ПГД — это метод, который способствовал прорыву в предотвращении рождения детей с наследственными заболеваниями у пар с такими моногенными заболеваниями, как муковисцидоз, спинальная амиотрофия, адреногенитальный синдром, болезни обмена веществ, хорей Хантингтона, гемофилия, нейросенсорная тугоухость и др. Данный метод позволяет выявить и различные хромосомные заболевания. При наличии ряда пороков (фето-фетальном синдроме при двойне, тератомах, *spina bifida*, диафрагмальной грыже,

пороках сердца) сейчас проводятся внутриутробные операции на плоде, что значительно снижает перинатальную заболеваемость и смертность, частоту инвалидизации детей.

Значительным шагом стало осуществление внутриутробной операции на плоде по коррекции порока *spina bifida* (дефекта нервной трубки), которая впервые в России была проведена в 2016 году в клиническом госпитале «Лапино» совместно с нейрохирургами Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы. Закрытие дефекта нервной трубки внутриутробно более значительно улучшает прогноз жизни и здоровья ребенка, чем операция после рождения.

На сегодняшний день произведены 16 внутриутробных операций, родились 16 детей, и мы видим очень обнадеживающие результаты. Пренатальная и инвазивная диагностика, эндоскопическая фетальная хирургия активно развиваются, и теперь мы можем оказывать помощь при фето-фетальном синдроме, при монохориальной двойне, когда коагулируются сосуды, по которым сбрасывается кровь от одного плода к другому. Беременность

продолжается, и рождаются два здоровых ребенка.

— Проблема бесплодия, как и прежде, не теряет актуальности. В клиниках «Мать и дитя» проводится самое большое количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в стране. Каковы современные возможности ВРТ?

— В России много бесплодных супружеских пар, и, несмотря на успехи современной медицины, бесплодие в настоящее время остается одной из актуальных проблем. Сегодня в Швеции, Бразилии, Италии и США имеется успешный опыт рождения здоровых детей при абсолютном бесплодии маточного генеза после трансплантации матки. Возможности ВРТ огромны. Как я уже говорил, эти методы применяются не только при лечении бесплодия, но и для диагностики наследственных заболеваний у фертильных пациентов (мы уже обсудили ПГД, ПГС).

«Существует такой термин, как «отсроченное материнство», когда женщина откладывает беременность в молодом возрасте. В этом случае производятся забор и заморозка биологического материала (ооцитов, эмбрионов, спермы), который хранится в специальном банке...»

Особое значение ВРТ имеют при онкологических заболеваниях, когда перед химиотерапией или лучевым лечением онколог направляет пациентку к репродуктологу для забора и витрификации (заморозки) биологического материала, которым являются ооциты, эмбрионы или ткань яичника. После лечения и наступления ремиссии становится возможным использование сохраненного биологического материала для зачатия и рождения ребенка. Здесь необходимо отметить важность взаимодействия между онкологами и репродуктологами, а также осведомленность врачей и пациенток в этом вопросе.

Существует такой термин, как «отсроченное материнство», когда женщина откладывает беременность в молодом возрасте. В этом случае производятся забор и заморозка биологического материала (ооцитов, эмбрионов, спермы), который хранится в специальном банке и используется в уже более позднем возрасте, по мере необходимости.

Эффективность ЭКО при лечении бесплодия в клиниках ГК «Мать и дитя» высока, в среднем она составляет более 40%. Обращаются пациентки разного

возраста, в том числе и позднего репродуктивного — старше 40 лет, и мы им всем можем помочь.

Несмотря на значительные успехи в области прогнозирования, лечения и профилактики осложнений беременности после ВРТ, требуются дальнейшие исследования.

— Частота кесарева сечения (КС) и органосохраняющих вмешательств на матке увеличивается. Каковы наиболее распространенные осложнения со стороны матери и плода?

— Любая операция — это определенный риск для пациентки, поэтому КС должно выполняться только по показаниям. Не всегда обоснованное КС приводит к увеличению числа женщин фертильного возраста с оперированной маткой, что еще больше повышает распространенность оперативных родов, так как в структуре показаний к КС рубец на матке занимает одно из первых мест.

Осложнения после КС могут возникнуть как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Есть и отсроченные осложнения у пациенток с рубцом на матке при последующих беременностях, это так называемые ниши, несостоятельность рубца, которые могут привести к разрыву матки и тяжелым осложнениям. Нередко после КС при последующей беременности происходит вращение плаценты в рубец на матке, которое часто сопровождается растяжением рубцовой ткани, условно называемым «аневризмой матки». Поэтому большое значение имеют квалификация, опыт оперирующего врача и техника проведения операции.

Во всем мире растет обеспокоенность высокой и постоянно растущей частотой КС. И конечно, необходимо понимание, что повторное оперативное родоразрешение не является оптимальным методом ни для матери, ни для плода. Необходимо искать резервы снижения числа КС, прежде всего путем анализа показаний к операции. Вместе с тем важно учитывать роль КС в сохранении жизни и здоровья

новорожденного, поэтому при наличии экстренных показаний необходимо как можно быстрее проводить оперативное родоразрешение.

— В чем особенности планирования и ведения беременности у женщин с рубцами на матке, в том числе с учетом осложнений, в частности вращающейся плаценты в область рубца?

— До беременности необходимо сделать УЗИ малого таза, МРТ для оценки состояния миометрия в области рубца и определения показаний для метропластики — иссечения измененной мышечной ткани матки. Метропластика должна выполняться при наличии показаний, а не всем пациенткам с КС в анамнезе. После решения вопроса о необходимости метропластики женщина может планировать беременность.

При ведении пациенток с рубцом на матке и вращении плаценты в рубец проводится тщательное наблюдение за состоянием беременной и плода. У нас есть возможность дистанционного кардиомониторинга плода.

При отсутствии дополнительных осложнений беременные с вращением плаценты госпитализируются в плановом порядке в сроке 36–37 недель. Обследование и подготовка к родоразрешению осуществляются согласно разработанным протоколам.

КС при вращении плаценты может сопровождаться быстрым массивным кровотечением, и в большинстве случаев такие операции раньше заканчивались экстирпацией матки. При вращении плаценты КС сегодня производится с помощью органосохраняющих технологий с применением эндоваскулярных методов гемостаза — эндоваскулярной блокады кровотока в маточных, общих подвздошных артериях. Впервые в России операцию временной баллонной окклюзии подвздошных артерий во время КС при вращении плаценты я провел в декабре 2012 года.

— Пожалуйста, расскажите о Ваших любимых занятиях вне медицинской сферы.

— Конечно, любимая профессия занимает большую часть моего времени. Из увлечений вне медицины я бы отметил путешествия по России. У нас необыкновенно красивая страна с богатой историей, традициями, разнообразной природой.

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

Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз

А.С. Оленев¹, А.Г. Конопляников², Ю.Д. Вученович¹, А.А. Зиядинов¹, В.А. Новикова¹, В.Е. Радзинский¹

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

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка ресурса г. Москвы в снижении материнской смертности при угрожающих жизни септических осложнениях в акушерстве (СОА).

Дизайн: ретро- и проспективное многоцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. Работа проведена на базе 27 медицинских центров г. Москвы. За период 2013–2019 гг. изучены 60 историй родов с угрожающими жизни СОА: 10 со случаями материнской смерти (группа МС), 50 с едва не умершими пациентками (группа near miss, NM). Статистическую значимость различий при нормальности распределения данных определяли по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни.

Результаты. Ресурс мегаполиса повышал шанс NM-исхода при длительном безводном промежутке (ОШ = 13,78; 95%-й ДИ: 1,59–119,29), сроке беременности от 22 до 36 недель (ОШ = 47,25; 95%-й ДИ: 5,24–426,44), обеспечивал рождение живых детей у женщин с недоношенной беременностью (в том числе в 78,57% случаев экстремальной недоношенности).

Заключение. МС в условиях мегаполиса потенциально предотвратима. Гестационные факторы риска МС подтверждают значимость прекоцепционного консультирования, предполагающего профилактику осложненного течения беременности, обострения или дебюта экстрагенитальных заболеваний.

Ключевые слова: септические осложнения в акушерстве, синдром токсического шока, полиорганная недостаточность, маловесный плод, экстирпация матки, релапаротомия, социальное неблагополучие беременной, материнская смертность, near miss.

Вклад авторов: Оленев А.С. — разработка дизайна, формулировка цели и задач исследования, выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Конопляников А.Г. — разработка дизайна, анализ результатов; Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А. — выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов; Новикова В.А. — формулировка рабочей гипотезы, анализ и интерпретация результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Радзинский В.Е. — разработка дизайна, определение цели, задач исследования, формулировка рабочей гипотезы, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Оленев А.С., Конопляников А.Г., Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Септические осложнения в акушерстве: точка невозврата. Оценка и прогноз. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14

Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis

A.S. Olenev¹, A.G. Konoplyannikov², Yu.D. Vuchenovitch¹, A.A. Ziyadinov¹, V.A. Novikova¹, V.E. Radzinsky¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Study Objective: To assess the capacities of Moscow facilities to reduce maternal mortality in obstetric patients with life-threatening septic complications.

Study Design: This was a retrospective and prospective, multicenter, cohort study.

Materials and Methods: The study was conducted at 27 Moscow medical centers. Sixty labor and delivery histories of obstetric patients with life-threatening septic complications were analyzed between 2013 and 2019, including 10 cases of maternal death (MD group) and 50 cases of near miss (NM group).

Оленев Антон Сергеевич (*автор для переписки*) — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии ДЗМ. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9632-6731>. E-mail: olenevAS@zdrav.mos.ru

Конопляников Александр Георгиевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>. E-mail: pro.med@gmail.com

Вученович Юлия Дмитриевна — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7152-4560>. E-mail: vuchrd15@mail.ru (Окончание на с. 8.)



The statistical significance of differences between the groups was evaluated by the Student t-test for normally distributed data and the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data.

Study Results: The opportunities available in the metropolis increased the odds of NM for women with prolonged rupture of membranes (odds ratio [OR] 13.78; 95% CI: 1.59–119.29) and those at weeks 22–36 of gestation (OR 47.25; 95% DI: 5.24–426.44), and made it possible for women with preterm pregnancies to give birth to live babies (including 78.57% of women with extremely preterm pregnancies).

Conclusion: In metropolises MD is potentially preventable. Gestational risk factors for MD confirm the importance of preconception counselling, which implies prevention of a complicated course of pregnancy and exacerbation or onset of extragenital diseases.

Keywords: septic complications in obstetrics, toxic shock syndrome, multiorgan failure, low-weight fetus, hysterectomy, relaparotomy, social distress in pregnant women, maternal mortality, near miss.

Contributions: Dr. A.S. Olenev participated in designing the study and outlining its goal and objectives, extracted data from source medical records, selected units of observation, analyzed results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. A.G. Konoplyannikov participated in designing the study and analyzed results. Dr. Yu.D. Vuchenovich and Dr. A.A. Ziyadinov extracted data from source medical records, selected units of observation, and analyzed results. Dr. V.A. Novikova took part in formulating the working hypothesis, analyzed and interpreted results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. V.E. Radzinsky participated in designing the study and outlining its goal and objectives, as well as in formulating the working hypothesis, and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

For citation: Olenev A.S., Konoplyannikov A.G., Vuchenovich Yu.D., Ziyadinov A.A., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Septic Complications in Obstetrics: the Point of No Return. Evaluation and Prognosis. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 7–14. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-7-14

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис представляет собой максимальную степень генерализации инфекции, приводящую к полному истощению и неспособности иммунных сил организма ее локализовать, к системному ответу на воспаление, полиорганной недостаточности [1]. Септическими осложнениями в акушерстве (СОА) вызваны 11% случаев материнской смерти (МС) в мире. Этот процент выше в странах с низким и средним уровнем экономического развития (13,7% в странах Южной Азии, 10,3% в странах, расположенных к югу от Сахары, в сравнении с 4,7% в экономически развитых государствах) и увеличивается во всем мире [2]. СОА представляют основную угрозу МС в сроке беременности до 22 недель [3]. В России с 2017 по 2018 г. показатель материнской смертности возвысился с 8,8 до 9,1 на 100 000 детей, родившихся живыми; в числе основных причин МС, наравне с акушерским кровотечением, акушерской эмболией, разрывом матки и т. д., отмечен сепсис во время родов и в послеродовом периоде [4].

Современные достижения в медицине, особенно в условиях высоких ресурсов, позволяют отнести сепсис к потенциально предотвратимым причинам прямой МС [5] с возможностью исхода в ситуацию near miss (едва не умершие, NM) [6], хотя и неравной в различных странах [7–10], федеральных округах РФ [11]. В Российской Федерации истинная частота разных исходов сепсиса неизвестна [1], имеются расхождения даже в статистических данных федерального уровня, публикуемых Минздравом РФ и Росстатом [4].

Цель исследования — оценка ресурса г. Москвы в снижении материнской смертности при угрожающих жизни СОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретро- и проспективное исследование, основанное на экспертизе историй родов, осложнен-

ных угрожающими жизни СОА, с различным исходом. Период исследования: 2013 г. (1 января) — 2019 г. (31 декабря). Количество медицинских центров — 27 (г. Москва).

Отобрано 60 историй, составивших две группы: МС (n = 10) и NM (n = 50). В группу МС включались все пациентки с данным исходом в указанный период. Выборка историй с NM основывалась на применении таблицы случайных чисел, сгенерированной при помощи пакета анализа данных программы Excel 2007. Критерии СОА соответствовали федеральным клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Септические осложнения в акушерстве» (2017) [3], NM — рекомендациям ВОЗ [6].

Статистический анализ

Статистический анализ данных обеспечен программами Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007.

Оценивали число женщин (n), диапазон значений (min — max), для параметрических данных среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для непараметрических — медиану (Me) и интерквартильный интервал (IQR). Статистическую значимость различий (p) при нормальности распределения данных определяли по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни. Для оценки различий в частоте исходов применяли критерий хи-квадрат (χ^2), при числе наблюдений менее 10 — χ^2 с поправкой Йейтса. Тесноту связи фактора риска с исходом интерпретировали с использованием отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (ДИ). Дифференцировку исхода на основании критического значения независимого предиктора оценивали методом бинарной логистической регрессии (англ. logit model). Различие групп (критерий лямбда Уилкса, его значимость — p) по выбранному параметру определяли при помощи дискриминантного анализа.

Зиядинов Арсен Аблямитович — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU BO PUDH. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7296-4584>. E-mail: ars-en@yandex.ru

Новикова Владислава Александровна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU BO PUDH. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7331>. E-mail: vladislavan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU BO PUDH. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 7.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Составлена сравнительная характеристика женщин с угрожающими жизни СОА, входивших в группы МС и NM.

Анализ прегестационных общеклинических данных не показал статистически значимых межгрупповых различий по возрасту (Me = 34 года; IQR = 28–35 (18–41) и Me = 31 год; IQR = 27–34 (19–41) в группах МС и NM соответственно; $p = 0,37$) и по ИМТ (Me = 23,60 кг/м²; IQR = 20,98–29,93 (19,26–30,86) и Me = 24,31 кг/м²; IQR = 22,00–27,20 (19,30–36,81); $p = 0,61$), хотя в группе NM величина ИМТ достигала 36,81 кг/м².

С учетом интенсификации миграционных процессов, значимых в отношении рисков развития угрожающих жизни состояний (в 2018 г. прирост мигрантов в Российскую Федерацию составил 124 854 человека, в Москву — 98 763, из них международных — 12 669 [12]) [13], большей величины обусловленной сепсисом материнской смертности у городских женщин в сравнении с сельскими (в 2018 г. — 0,75 против 0,50 [4]) оценена значимость местожительства как предиктора неблагоприятного исхода СОА. Доля жительниц Москвы в группах МС и NM была сопоставимой (40,0% и 60,0% соответственно; $\chi^2 = 1,41$; $p = 0,24$); процент жительниц иных стран (Украины, Республики Беларусь, Киргизии, Узбекистана, Армении) в группе МС статистически значимо превосходил таковой в группе NM (50,0% против 12,0%; $\chi^2 = 5,7$; $p = 0,02$), что было сопряжено с увеличением шанса неблагоприятного исхода (ОШ = 7,33; 95%-й ДИ: 1,63–33,02).

Зарегистрированный брак имел протективный эффект: он преобладал в группе NM (54,0% против 10,0%; $\chi^2 = 4,84$; $p = 0,03$), повышая шанс выживания (ОШ = 10,57; 95%-й ДИ: 1,24–89,76). Тренд современного мегаполиса — социальное неблагополучие чаще выявлялось в группе МС (20,0% против 6,0%; $\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$) и увеличивало шанс летального исхода, но его влияние не имело статистической значимости (ОШ = 3,92; 95%-й ДИ: 0,56–27,25). Этот результат продемонстрировал возможности мегаполиса в предупреждении СОА-обусловленной МС у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных женщин.

Гинекологические заболевания, в отличие от социальных факторов, не предопределяли исход угрожающих жизни СОА ($p > 0,05$). Хронические ВЗОМТ повышали шанс МС, но статистически незначимо (ОШ = 12,25; 95%-й ДИ: 0,99–151,36).

Неотягощенный предыдущими беременностями репродуктивный анамнез не исключал угрозу жизни при СОА и не влиял на их исход. Доля первобеременных в группах МС и NM была сопоставимой и крайне высокой (по 40,0%; $\chi^2 = 0,13$; $p = 0,11$), значительно превышавшей общероссийский показатель (в 2018 г. — 17,4% [4]). Доля первородящих также имела сопоставимо высокие значения (40,0% и 56,0% в группах МС и NM соответственно; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,96$).

У женщин исследуемой когорты имелась прогнозируемо высокая [3], сопоставимая в группах ($p > 0,05$) частота экстрагенитальных заболеваний: болезней органов дыхания (хронический тонзиллит, ОРВИ), мочевой системы (хронический пиелонефрит, острый цистит), органов пищеварения (хронический панкреатит, гастрит), инфекционных болезней (ВИЧ, гепатиты В или С), ожирения, — а также перенесенных оперативных вмешательств на органах брюшной полости (ушивание перфоративной язвы желудка, холецистэктомия, осложненный перитонитом аппендицит, абдоминальное ранение). Этот параметр не увеличивал риск МС в условиях мегаполиса.

Таким образом, прегестационными конфаундерами МС при СОА явились социальные факторы (местожительство, социальное благополучие).

Осложненное течение беременности (отслойка хориона, ретрохориальная гематома, кровотечение, истмико-цервикальная недостаточность, требовавшая хирургической коррекции, ОРВИ, бактериальный вагиноз, обострение *Herpes labialis* и острый фарингит, полиартрит с болевым синдромом, острый флегмонозный аппендицит, обострение хронического вирусного гепатита С, флегмона желудка, распространенный серозно-фибринозный перитонит, приведший к абдоминальному сепсису, внебольничная пневмония) преобладало в группе NM. Только в этой группе отмечены пролабирование плодного пузыря, преждевременный разрыв плодных оболочек ($p = 0,047$).

Дифференцирована структура угрожающих жизни СОА с различным исходом (табл. 1). Как видно из таблицы 1, ресурс мегаполиса позволил искоренить инфекцию амниотической полости и плодных оболочек как причину МС, но синдром токсического шока остался непреодолимой преградой для выживания.

Несмотря на сопоставимый в группах срок беременности при первой явке в женскую консультацию (Me = 8 недель; IQR = 6–23 и Me = 10 недель; IQR = 8–12 в группах МС и NM соответственно; $p = 0,74$), отсутствие наблюдения в женской консультации ассоциировалось с фатальным исходом СОА, оно было отмечено у половины женщин в группе МС и у 14% — в группе NM ($\chi^2 = 4,69$; $p = 0,03$; ОШ = 6,14; 95%-й ДИ: 1,41–26,84).

Способ госпитализации в стационар не был сопряжен с исходом СОА. Пациентки групп МС и NM с сопоставимой частотой были доставлены бригадами скорой медицинской помощи (80,0% и 72,0% соответственно; $\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$), обратились в стационар самостоятельно (20,0% и 22,0%; $\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$). Направлялись врачом женской консультации только пациентки группы NM (6,0%; $\chi^2 = 0,0$; $p = 1,0$).

В акушерский стационар третьего уровня были госпитализированы 76,67% пациенток исследуемой когорты. Госпитализация в акушерский стационар второго уровня, независимо от канала госпитализации, статистически значимо чаще происходила в группе МС (50,0% против 10,0%; $\chi^2 = 6,97$; $p = 0,009$) и прогнозируемо повышала шанс неблагоприятного исхода (ОШ = 9,00; 95%-й ДИ: 1,92–42,24) [3, 14]. При госпитализации в стационар третьего уровня жительницы Москвы не имели преимуществ перед жительницами иностранных государств ни в группе МС ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,53$), ни в группе NM ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$).

СОА отличались гетерогенностью и развивались в разные гестационные периоды (на раннем, позднем сроке беременности, при родоразрешении), после родов, предопределяя исход угрожающих жизни СОА. Медианы срока беременности при возникновении СОА в группах МС (Me = 20 недель; IQR = 17–38) и NM (Me = 29 недель; IQR = 25–35) были сопоставимы ($p = 0,32$). Вероятность МС повышалась, если угрожающие жизни СОА возникали при беременности менее 22 недель (ОШ = 49,00; 95%-й ДИ: 4,74–506,62) или более 37 недель (ОШ = 4,10; 95%-й ДИ: 0,92–18,29). Ресурс мегаполиса значительно повысил шанс благоприятного исхода при угрожающем жизни СОА в сроке 22–36 недель беременности (ОШ = 47,25; 95%-й ДИ: 5,24–426,44).

При развитии СОА в стационаре интервал времени до критического ухудшения состояния при разных исходах был сопоставим ($p = 0,93$) и варьировал в группе МС

Дифференцированная структура угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве с различным исходом (n = 60)

Different types of life-threatening septic complications in obstetric patients with various outcomes (n = 60)

Код МКБ-10 / ICD-10 code	Нозологическая формулировка диагноза заболевания (состояния) / Disease or condition (nosological diagnosis)	МС / MD (n = 10)		NM (n = 50)		Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	ОШ (95%-й ДИ) / OR (95% CI)
		абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
085	Послеродовый сепсис / Puerperal sepsis	2	20,0	4	8,0	$\chi^2 = 0,33, p = 0,56$	2,88 (0,45–18,40)
A41.9	Септицемия неуточненная / Septicemia, unspecified	2	20,0	2	4,0	$\chi^2 = 1,34, p = 0,25$	6,00 (0,74–48,90)
008.0	Инфекция половых путей и тазовых органов / Genital tract and pelvic infection	1	10,0	2	4,0	$\chi^2 = 0,00, p = 1,00$	2,67 (0,22–32,61)
086.0	Инфекция хирургической акушерской раны / Infection of obstetric surgical wound	2	20,0	3	6,0	$\chi^2 = 0,70, p = 0,40$	3,92 (0,56–27,25)
041.1	Инфекция амниотической полости и плодных оболочек / Infection of amniotic sac and membranes	0	0,0	39	78,0	$\chi^2 = 22,29, p < 0,001$	шанс при NM = 3,55 / the odds in case of NM = 3,55
A48.3	Синдром токсического шока / Toxic shock syndrome	3	30,0	0	0,0	$\chi^2 = 10,11, p = 0,002$	шанс при МС = 0,43 / the odds in case of MD = 0,43

Примечание. В таблицах 1–4 МС — материнская смерть, NM — near miss.
 Note: Abbreviations in Tables 1–4: MD = maternal death, NM = near miss.

от 0 до 3 суток (Me = 1; IQR = 0–2), в группе NM от 0 до 11 суток (Me = 1; IQR = 0–2). При поступлении в стационар с СОА медианы постгестационных суток не определяли исход и были сопоставимы (Me = 10; IQR = 9–11 и Me = 13,5; IQR = 8–19 в группах МС и NM соответственно; p = 0,77).

Дородовое излитие околоплодных вод / преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдали у 31 из 49 женщин группы NM в сроке от 19 до 39 недель беременности (Me = 28; IQR = 25–31) и у единственной женщины группы МС в сроке 38 недель ($\chi^2 = 6,39; p = 0,012$); эти факторы повышали шанс благоприятного исхода СОА (ОШ = 13,78; 95%-й ДИ: 1,59–119,29). Диапазон безводного промежутка широко варьировал. Статистически значимого межгруппового различия по этому показателю не установлено, хотя максимальные его значения были при NM-исходе.

В исследуемой когорте отсутствовали статистически значимые межгрупповые различия в частоте родоразрешения через естественные родовые пути (10,0% и 48,0% в группах МС и NM соответственно; p = 0,06), интранатального кесарева сечения (КС) (10,0% и 8,0%; p = 0,68) и экстренного КС (40,0% и 42,0%; p = 0,82). В группе NM срок беременности при КС варьировал от 23 до 41 недели (Me = 31; IQR = 28–33), пациенткам зачастую требовался корпоральный или истмико-корпоральный разрез на матке, что минимизировало возможность попытки вагинальных родов в последующем. Доношенный срок беременности совокупно с родоразрешением путем КС повышал шанс МС (ОШ = 21,0; 95%-й ДИ: 1,83–240,53), равно как и выкидыш (40,0% и 2,0% в группах МС и NM соответственно; p < 0,001; ОШ = 32,67; 95%-й ДИ: 3,12–342,4). СОА в сроке до 22 недель при любом исходе беременности (выкидыше, неразвивающейся беременности) были сопряжены с еще более высоким шансом МС (ОШ = 49,0; 95%-й ДИ: 4,74–506,62).

Хориоамнионит требовал КС только в группе NM (68,0%; $\chi^2 = 5,32; p = 0,02$). В группе МС показанием к КС у единственной пациентки явилось СОА (диссеминированное внутри-

сосудистое свертывание крови (ДВС), сепсис), у одной — септическое, но не акушерское осложнение (деструктивная внебольничная пневмония), у остальных женщин показаниями были акушерские несептические осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, клинически узкий таз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, выраженное маловодие у возрастной первородящей). Очевидно, что ресурс мегаполиса позволил преодолеть глобальный фактор риска МС — хориоамнионит, но оказался неэффективным при urgentном развитии тяжелых акушерских осложнений. Сочетание последних с септическими осложнениями, усугубленное неакушерскими конфаундерами (уровнем стационара, местом проживания, уровнем социального благополучия, наличием экстрагенитальных заболеваний), явилось фатальным.

Несостоятельность рубца на матке осложнила 10,0% от всех КС в когорте, статистически незначимо повысив вероятность МС (ОШ = 2,88; 95%-й ДИ: 0,21–39,68). Релапаротомия, отягчающий акушерский фактор [15], доминировала в группе МС и повышала шанс неблагоприятного исхода (ОШ = 6,71; 95%-й ДИ: 1,13–40,08), экстирпация матки была выполнена только в группе МС ($\chi^2 = 5,07; p = 0,03$).

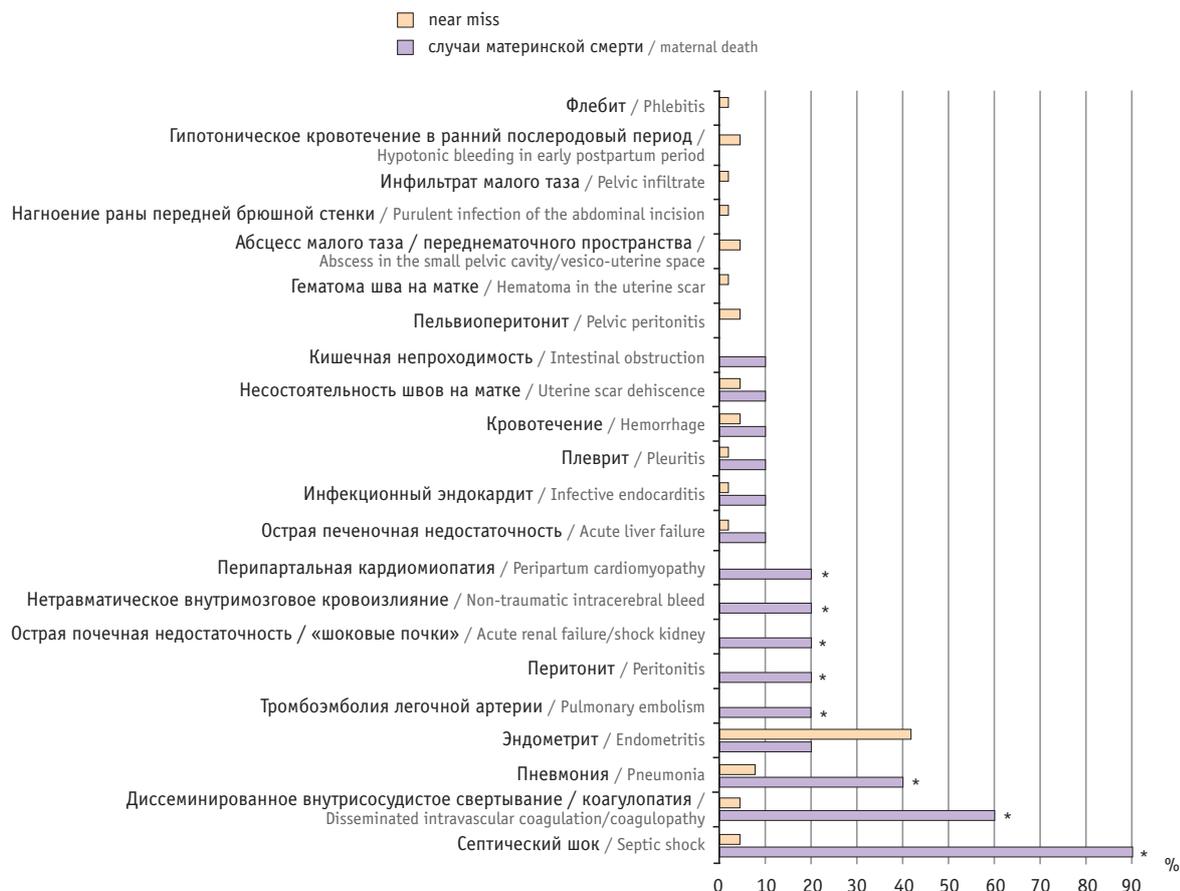
Следствия СОА показаны на рисунке. Как видно из представленных данных, септический шок, ДВС/коагулопатия, пневмония, тромбоз эмболия легочной артерии, перитонит, острая почечная недостаточность / «шоковые почки», нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, перипартальная кардиомиопатия и кишечная непроходимость диагностированы статистически значимо чаще (p < 0,05) или исключительно в группе МС. Вероятность неблагоприятного исхода значительно увеличивали септический шок (ОШ = 216,0; 95%-й ДИ: 17,66–2641,58), ДВС (ОШ = 36,0; 95%-й ДИ: 5,4–240,15) и пневмония (ОШ = 7,67; 95%-й ДИ: 1,51–38,98).

Пельвиоперитонит, гематома шва на матке, абсцесс малого таза или переднематочного пространства, нагноение раны

Рис. Следствия септических осложнений в акушерстве в группах исследования, %.

Fig. Sequelae of obstetric septic complications in groups studied, %

* $P < 0,05$



передней брюшной стенки, инфильтрат малого таза, гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде, флебит в условиях мегаполиса ассоциировались с выживанием. Острая печеночная недостаточность, в отличие от почечной, инфекционный эндокардит, плеврит, кровотечение, несостоятельность швов на матке, эндометрит, сохраняя угрозу жизни, не исключали исхода в ситуацию NM.

Установлены статистически значимые клинические маркеры исхода COA: стартовые (при поступлении в стационар) значения минимального систолического ($75,7 \pm 8,17$ и $96,38 \pm 9,84$ мм рт. ст. в группах MC и NM соответственно; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления (АД) ($Me = 41,5$ мм рт. ст.; $IQR = 40-45$ и $Me = 60$ мм рт. ст.; $IQR = 60-70$; $p < 0,0001$), частоты дыхательных движений (ЧДД) ($Me = 23$ /мин; $IQR = 20-40$ и $Me = 18$ /мин; $IQR = 16-18$; $p = 0,00003$) и сердечных сокращений (ЧСС) ($Me = 130$ уд/мин; $IQR = 120-160$ и $Me = 109$ уд/мин; $IQR = 96-114$; $p = 0,00001$).

Не выявлена значимость температуры тела ($38,48 \pm 2,63$ и $38,29 \pm 1,31$ °C в группах MC и NM соответственно; $p = 0,81$) — общепризнанного мировым сообществом признака COA [3], критерия «Системы раннего предупреждения» (англ. Early Warning Systems, EWS) и ее модификаций [2, 16]. Не являлся предиктором MC синдром системного воспалительного ответа, диагностированный у 100% женщин группы MC и сопоставимого числа пациенток группы NM (64,0%; $\chi^2 = 3,57$; $p = 0,06$). Кардиоваскулярные и респираторные критерии шкалы быстрой последовательной оценки органной недостаточности (англ. quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA) при MC- и NM-исходах имели сопостави-

мую частоту ($p > 0,05$), оценка неврологической дисфункции по шкале Глазго в обеих группах превышала 15 баллов.

Клиническая вариабельность и неуниверсальность патогенеза угрожающих жизни COA [1, 17] отразились в диапазоне гематологических маркеров (табл. 2).

Достоверными признаками исхода угрожающих жизни COA явились показатель протромбина (лямбда Уилкса = 0,778; $p < 0,005$), но не тромбоцитов (лямбда Уилкса = 0,997; $p = 0,73$) [3], уровень креатинина (лямбда Уилкса = 0,676; $p < 0,0001$) [3], а также его комбинация с показателем мочевины (лямбда Уилкса = 0,577; $p < 0,0001$) при поступлении в стационар. Концентрация билирубина в крови, являющаяся маркером сепсиса [3], не была статистически значимым классификатором исхода (лямбда Уилкса = 0,925; $p = 0,26$). Кратность повышения/снижения гематологических показателей определила точку невозврата при COA (табл. 3).

Снижение уровней тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита и повышение значений АЧТВ, протромбинового времени, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина подтвердили весомость коагуляционной, почечной и печеночной дисфункций при угрожающих жизни COA [1, 3]. Выявлена дифференцирующая исход кратность изменения показателей крови, рутинно не контролируемых при COA [2, 3], при дифференциальной диагностике NM [3, 6].

Оценена предиктивная значимость органной недостаточности по шкале оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции (англ. Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA) и биомаркеров сепсиса в отношении исхода угрожающих жизни COA [3] (табл. 4).

Гематологические маркеры исхода угрожающих жизни септических осложнений в акушерстве у женщин групп исследования
Hematological markers of outcomes of obstetric life-threatening septic complications in groups studied

Маркер / Marker	MC / MD		NM		P
	M ± SD / Me; IQR	min — max	M ± SD / Me; IQR	min — max	
При поступлении в стационар / At hospital admission					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC, 10 ⁹ /L	8,22 ± 5,15	1,40–14,70	12,87 ± 4,88	6,50–31,50	0,01
АЧТВ, сек / APTT, sec	33,60; 28,70–34,40	24,50–75,90	29,05; 27,20–31,80	21,60–39,90	0,02
Протромбиновое время, сек / Prothrombin time, sec	13,75 ± 2,99	9,80–18,70	11,47 ± 1,30	9,50–14,70	0,004
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	96,75; 74,00–122,00	71,00–301,00	58,90; 50,45–70,50	32,00–114,80	< 0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	4,50; 2,33–8,90	1,70–21,70	2,80; 2,20–3,20	1,40–5,50	0,0006
На пике тяжелого состояния / At peak disease severity					
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	63,20 ± 20,88	13,00–85,00	94,62 ± 15,54	60,00–126,00	< 0,001
Гематокрит / Hematocrit, %	22,04 ± 3,85	16,00–28,90	29,40 ± 3,97	22,90–37,50	< 0,001
АЧТВ, сек / APTT, sec	41,30; 37,30–121,00	26,40–180,00	31,30; 28,40–35,10	20,00–51,60	< 0,001
Протромбиновое время, сек / Prothrombin time, sec	16,30; 12,95–22,50	10,00–109,80	11,50; 10,90–12,50	9,60–21,80	0,01
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	62,45; 23,00–353,00	9,00–7603	16,00; 10,00–32,00	5,50–172,00	0,04
АСТ, Ед/л / AST, U/L	96,50; 35,00–765,00	20,00–13 059	19,00; 13,95–22,65	5,00–356,00	0,002
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	146,00; 119,00–158,00	66,00–505,00	63,00; 58,00–70,00	25,80–103,80	< 0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	13,46 ± 7,94	3,55–23,60	3,30 ± 1,85	1,40–12,70	< 0,001
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	49,81 ± 10,04	29,00–63,00	59,47 ± 7,40	47,00–79,00	0,002
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	32,85; 13,80–96,20	7,40–123,00	7,95; 5,50–12,10	2,10–125,90	0,0005

Кратность повышения/снижения лабораторных показателей на пике тяжести септических осложнений в акушерстве
Fold increase/decrease in laboratory parameters at peak severity of obstetric septic complications

Параметр / Parameter	MC / MD		NM		P
	Me; IQR	min — max	Me; IQR	min — max	
Тромбоциты / Platelets	0,21; 0,12–0,41	0,07–1,52	0,97; 0,88–1,10	0,40–3,89	0,0008
Лейкоциты / WBC	1,70; 1,00–3,49	0,16–7,86	1,71; 1,34–2,08	0,38–2,53	0,02
Гемоглобин / Hemoglobin	0,55; 0,49–0,76	0,13–1,00	0,89; 0,82–0,96	0,56–1,15	0,00002
Гематокрит / Hematocrit	0,70; 0,54–0,86	0,45–1,00	0,93; 0,86–1,00	0,66–1,26	0,00003
АЧТВ / APTT	2,80; 1,74–4,44	1,41–5,36	1,10; 0,96–1,20	0,78–1,51	0,00001
Протромбиновое время / Prothrombin time	1,65; 1,15–1,92	1,00–5,87	1,08; 0,97–1,16	0,86–1,32	0,01
АЛТ / ALT	2,09; 1,01–76,03	0,69–138,08	1,03; 0,75–2,08	0,65–3,15	0,02
АСТ / AST	8,22; 0,93–236,34	0,09–932,79	1,00; 0,83–1,60	0,38–10,59	0,002
Креатинин / Creatinine	1,39; 1,00–1,97	0,75–2,23	1,03; 0,83–1,21	0,52–1,44	0,001
Мочевина / Urea	2,71; 1,08–4,05	0,97–4,63	1,04; 0,75–1,18	0,47–2,36	0,000003
Билирубин / Bilirubin	1,32; 0,98–9,45	0,60–9,82	1,27; 0,99–1,74	0,28–2,56	0,04

Группы MC и NM статистически значимо различались по показателям шкалы SOFA, которые только при MC многократно превышали критерии сепсиса, а также по значениям лактата венозной крови, СРБ и прокальцитонина — высокоинформативных маркеров сепсиса и других критических состояний.

Созданы logit-модели прогнозирования исхода угрожающих жизни СОА, на основании которых установлены критические значения клинических и лабораторных маркеров

(точки возврата/невозврата). Шанс выживания повышали: систолическое АД более 80 мм рт. ст. и диастолическое — более 45 мм рт. ст.; ЧДД менее 30/мин; ЧСС менее 125 уд/мин; уровень лейкоцитов в крови более 5 × 10⁹/л и его повышение менее чем в 5 раз; АЧТВ менее 52 сек и его увеличение менее чем в 1,5 раза; протромбиновое время менее 14,5 сек и его увеличение менее чем в 1,4 раза; показатель креатинина менее 100 мкмоль/л и его увеличение менее чем в 1,7 раза; показатель мочевины менее 6 ммоль/л и его увеличение

Маркеры оценки тяжести септических осложнений в акушерстве в группах исследования
Markers for severity assessment of obstetric septic complications in groups studied

Параметр / Parameter	МС / MD		NM		P
	Me; IQR	min — max	Me; IQR	min — max	
SOFA, баллы / SOFA score	21; 19–22	17–24	0; 0–0	0–8	0,01
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	194,9; 37,0–323,0	36,5–437,0	54,9; 33,0–97,0	12,0–447,0	0,0002
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	10,9; 6,25–25,0	0,5–70,0	0,45	0,45–11,0	0,000004
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L	8,9; 4,6–17,65	3,5–28,0	2; 1,2–2,2	0,6–5,7	0,007

Примечание. SOFA — шкала оценки ассоциированной с сепсисом органной дисфункции.
Note: SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment.

менее чем в 2,5 раза; рост уровней тромбоцитов более чем в 0,5 раза, гемоглобина более чем в 0,6 раза, гематокрита более чем в 0,7 раза, АЛТ менее чем в 5 раз, билирубина менее чем в 4 раза; содержание лактата менее 4,0 ммоль/л; уровень прокальцитонина ниже 7,0 нг/мл; оценка по шкале SOFA менее 12 баллов.

Основным локусом инфекции в группах МС (90,0%) и NM (94,0%) прогнозируемо явилась матка ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,82$) [3], у единиц это были легкие ($\chi^2 = 0,0$; $p = 1,0$) и почки ($\chi^2 = 0,81$; $p = 0,37$). Микробиота цервикального канала и полости матки при МС и NM статистически значимо не различалась. Отличием женщин группы МС стало выделение в крови живых культур *Staphylococcus saprophyticus* и *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0,03$) либо более одного микроорганизма ($p = 0,04$).

Несмотря на крайне тяжелое состояние матерей, неблагоприятный исход для плода в группе МС отсутствовал, а в группе NM произошел у 6,12% пациенток ($\chi^2 = 0,63$; $p = 0,43$) при экстремальной недоношенности (22–23 недели). Исход для плода, в отличие от материнского, не был связан с социальными характеристиками женщины.

Весовые параметры новорожденных широко варьировали. В группе МС во всех случаях ($n = 5$) отсутствовали маловесные новорожденные — 2640–3850 г (Me = 3160 г; IQR = 2950–3520), что отражало потенциал организма матери противостоять экстрагенитальным заболеваниям и осложнениям гестации, urgentное развитие сочетанных септических и несептических акушерских осложнений, приведших к МС, возможность сохранить жизнь ребенку при родоразрешении в условиях мегаполиса. В группе NM медиана веса была статистически значимо ниже (Me = 1410 г; IQR = 940–2070; $p = 0,003$) и из 48 плодов 85,42% были маловесными: 29,17% — с экстремально низким (760 г; IQR = 670–900), 25,0% — с очень низким (1335 г; IQR = 1240–1400), 31,25% — с низким весом (1910 г; IQR = 1730–2170). 78,57% новорожденных с экстремальной недоношенностью выжили благодаря маршрутизации и госпитализации женщины в стационар соответствующего уровня.

Выводы

COA сохраняют угрозу жизни женщины, включая первобеременных, но в условиях мегаполиса МС потенциально предотвратима [18].

Крайняя гетерогенность COA, отсутствие универсальных предикторов обосновывают сложности их диагностики [1, 17, 19]. В представленной работе установлены критические

значения маркеров COA, определяющие лимит организма по противостоянию угрожающим жизни COA, и возможности мегаполиса в плане предотвращения МС.

Показано, что неблагоприятный исход угрожающего жизни COA конкурентно urgentным акушерским причинам предопределяют социальные конфаундеры (местожительство, социальное благополучие). Это согласуется с современным разделением факторов риска сепсиса на акушерские (англ. obstetric-related) и ассоциированные с пациенткой (англ. patient-related) [20], контроль и модификация последних находятся вне компетенции акушера-гинеколога. Гестационные факторы риска подтверждают значимость прекоцепционного консультирования, предполагающего профилактику осложненного течения беременности, обострения или дебюта экстрагенитальных заболеваний. Сопряженный с МС срок беременности менее 22 недель, связь МС с госпитализацией в стационар второго уровня требуют своевременной маршрутизации пациентки с угрожающим жизни COA в лечебное учреждение соответствующего уровня и профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ресурс мегаполиса позволяет исключить случаи материнской смерти (МС), обусловленной инфекцией амниотической полости и плодных оболочек, предоставляет возможность предотвратить МС вследствие послеродового сепсиса, септицемии неуточненной, инфекции хирургической акушерской раны, половых путей и тазовых органов, но бессилен при синдроме токсического шока.

Несмотря на потенциал мегаполиса, родоразрешение путем кесарева сечения при доношенном сроке беременности, несостоятельность рубца на матке повышают шанс МС при септических осложнениях в акушерстве (COA), релапаротомия и экстирпация матки, септический шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и пневмония угрожаемы по МС.

Ресурс мегаполиса продемонстрировал высокую эффективность в отношении предотвращения МС у женщин с угрожающими жизни COA при дородовом излитии околоплодных вод / преждевременном разрыве плодных оболочек и длительном безводном промежутке, недоношенной беременности; обеспечил родоразрешение живыми плодами, в том числе в 78,57% случаев экстремально недоношенных, и позволил сохранить всем женщинам группы near miss репродуктивный орган (матку), потенциал естественной фертильности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1040 с. [Radzinsky V.E., Fuks A.M. *Obstetrics: A Textbook*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1040 p. (in Russian)]
2. Bonet M., Souza J.P., Abalos E., Fawole B., Knight M., Kouanda S. et al. *The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol*. *Reprod. Health*. 2018; 15(1): 16. DOI: 10.1186/s12978-017-0437-8
3. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Кан Н.Е. и др. *Септические осложнения в акушерстве: Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2017. 59 с. [Adamyan L.V., Artyuk N.V., Belokrinskaya T.E., Gelfand B.R., Kulikov A.V., Kan N.E. et al. *Clinical recommendations (protocol of treatment) "Septic complications in obstetrics"*. Moscow. 2017. 59 p. (in Russian)]
4. *Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году (методическое письмо)*. М.; 2018. 99 с. [Maternal mortality in the Russian Federation in 2018 (methodical letter). Moscow. 2018. 99 p. (in Russian)]
5. Turner M.J. *Maternal sepsis is an evolving challenge*. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 146: 39–42. DOI: 10.1002/ijgo.12833
6. World Health Organization, 2011. *Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications The WHO near-miss approach for maternal health*. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения — 15.03.2020).
7. Witteveen T., Bezstarosti H., de Koning I., Nelissen E., Bloemenkamp K.W., van Roosmalen J. et al. *Validating the WHO maternal near miss tool: comparing high- and low-resource settings*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 194. DOI: 10.1186/s12884-017-1370-0
8. Einav S., Leone M. *Epidemiology of obstetric critical illness*. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2019; 40: 128–39. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.05.010
9. Mu Y., Wang X., Li X., Liu Z., Li M., Wang Y. et al. *The national maternal near miss surveillance in China: A facility-based surveillance system covered 30 provinces*. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44): e17679. DOI: 10.1097/MD.00000000000017679
10. de Lima T.H.B., Amorim M.M., Buainain Kassar S., Katz L. *Maternal near miss determinants at a maternity hospital for high-risk pregnancy in northeastern Brazil: a prospective study*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 271. DOI: 10.1186/s12884-019-2381-9
11. *Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году: Методическое письмо МЗ РФ*. М.; 2017. 44 с. [Audit of critical obstetric conditions in the Russian Federation in 2016. Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2017. 44 p. (in Russian)]
12. *Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник*. М.; Росстат; 2019. 549 с. [Russia in numbers. 2019: Short Stats./Rosstat- M. 2019. 549 p. (in Russian)]
13. David M., Razum O., Henrich W., Ramsauer B., Schlembach D., Breckenkamp J. *The impact of migration background on maternal near miss*. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(2): 285–92. DOI: 10.1007/s00404-019-05179-9
14. *Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях: Клинические рекомендации (протокол лечения) 2015*. Медицинский алфавит. 2016; 2(15; 278): 50–3. [Organization of medical evacuation of pregnant women, women in childbirth and parturient women in emergency conditions. Clinical recommendations (treatment protocol) 2015. Medicinskij alfavit/Medical alphabet. 2016; 2 (15 (278): 50–3. (in Russian)]
15. Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Мирзозода М.Т. *Аудит случаев релапаротомии после родов*. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019; 2(40): 50–6. [Belotserkovtseva L.D., Ivannikov S.E., Mirzozoda M.T. *Audit of relaparotomy cases after childbirth*. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2019; 2 (40): 50–6. (in Russian)]
16. Umar A., Ameh C.A., Muriithi F., Mathai M. *Early warning systems in obstetrics: A systematic literature review*. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0217864.
17. Labib A. *Sepsis Care Pathway 2019*. *Qatar Med. J.* 2019; 2019(2): 4. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.4
18. *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220(4): B2–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
19. Singer M. *Biomarkers for sepsis — past, present and future*. *Qatar Med. J.* 2019; 2019(2): 8. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.8
20. Ali A., Lamont R.F. *Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy*. Version 1. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1546. DOI: 10.12688/f1000research.18736.1

Поступила / Received: 01.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.05.2020

Альтернатива повторному кесареву сечению

Ю.Д. Вученович^{1, 2}, В.А. Новикова², В.Е. Радзинский²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить эффективность консервативного родоразрешения женщин с кесаревым сечением (КС) в анамнезе.

Дизайн: проспективное многоцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2013–2019 гг. на базе родильных домов № 68 и № 29 г. Москвы с участием 372 беременных женщин с КС в анамнезе, настаивавших на вагинальных родах. Выбор метода родоразрешения опирался на клинические протоколы.

Бинарный исход на основании независимого предиктора прогнозировали при помощи бинарной логистической регрессии, числовую или категориальную переменную на основании одного или нескольких числовых или категориальных предикторов — при помощи регрессии автоматизированных нейронных сетей.

Результаты. У 43,55% женщин вагинальные роды исключены по акушерским/неакушерским показаниям, 56,45% (в том числе при двух КС) имели шанс на родоразрешение через естественные родовые пути. Спонтанная/индуцированная родовая деятельность развилась у 51,08% пациенток исследуемой когорты, из них завершилась вагинальными родами у 52,63%. Интранатальными препятствиями для реализации попытки вагинальных родов были неэффективность лечения слабости родовой деятельности, невозможность исключить начавшийся разрыв матки.

Заключение. Женщина вправе претендовать на вагинальные роды после КС, но подход к выбору метода родоразрешения должен быть обоснованным. Возможности мегаполиса позволяют предпринять попытку вагинальных родов у 56,45% женщин с КС (одним или двумя).
Ключевые слова: попытка вагинальных родов, повторное кесарево сечение, начавшийся разрыв матки, индукция родов.

Вклад авторов: Вученович Ю.Д. — разработка дизайна, определение цели и задач исследования, выкопировка данных, отбор единиц наблюдения, анализ результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Новикова В.А. — формулировка рабочей гипотезы, анализ и интерпретация результатов, статистический анализ, подбор литературы, написание текста; Радзинский В.Е. — разработка дизайна, определение цели, задач исследования, формулировка рабочей гипотезы, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Вученович Ю.Д., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Альтернатива повторному кесареву сечению. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 15–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-15-22

An Alternative to Repeat Cesarean Section

Yu.D. Vuchenovitch^{1, 2}, V.A. Novikova², V.E. Radzinsky²

¹ N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 2 Gospitalnaya Square, Moscow, Russian Federation 111020

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Study Objective: To increase the effectiveness of conservative delivery in women with a history of cesarean section (CS).

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

Materials and Methods: The study was conducted at Moscow maternity hospitals No. 68 and No. 29 between 2013 and 2019. The study population comprised 372 pregnant women with a history of CS who insisted on a vaginal delivery. Delivery method was chosen based on clinical protocols.

Binary logistic regression was used to forecast the binary outcome based on an independent predictor, and automated neural network regression was used to forecast numerical or categorical variables based on one or several numerical or categorical predictors.

Study Results: In 43.55% of the women vaginal delivery was not possible for obstetric/non-obstetric reasons, while for 56.45%, including those with a history of two CS, there was a chance of having a vaginal delivery. Spontaneous/induced labor was reported in 51.08% of the patients in this study cohort, 52.63% of whom proceeded to have a vaginal delivery. Intranatal problems that impeded an attempt at a vaginal delivery were failure of treatments for prolonged labor and the impossibility of ruling out a developing uterine rupture.

Вученович Юлия Дмитриевна (**автор для переписки**) — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, заведующая родовым отделением ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7152-4560>. E-mail: vuchrd15@mail.ru

Новикова Владислава Александровна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7331>. E-mail: vladislavan@mail.ru

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



Conclusion: Women with a history of CS have the right to seek a vaginal delivery, but the approach to choosing a delivery method needs to be well-founded. In megalopolises it is possible to attempt a vaginal delivery in 56.45% of women with a history of one or two CS.

Keywords: trial of labor after cesarean, repeat cesarean section, developing uterine rupture, induced labor.

Contributions: Dr. Yu.D. Vuchenovich designed the study, outlined its goal and objectives, extracted data from source medical records, selected units of observation, analyzed results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. V.A. Novikova formulated the working hypothesis, analyzed and interpreted results, did statistical analysis, selected sources of literature, and co-authored the paper. Dr. V.E. Radzinsky designed the study, outlined its goal and objectives, formulated the working hypothesis, and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

For citation: Vuchenovich Yu.D., Novikova V.A., Radzinsky V.E. An Alternative to Repeat Cesarean Section. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 15–22. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-15-22

ВВЕДЕНИЕ

Критическое состояние репродуктивного здоровья женщин, требующее глобальных мер по его охране [1, 2], отчасти обусловлено драматическим ростом частоты кесарева сечения (КС), повышающего риски бесплодия, невынашивания, осложнений последующей беременности, родоразрешения и послеродового периода [3, 4]. «Идеальная», т. е. соразмерная с наименьшими популяционными показателями материнской и неонатальной смертности, частота КС, определенная ВОЗ на уровне 10–15% в 2015 г. [5] и повышенная до 19% в 2019 г. [6], в реальности многократно выше [7]. Наибольшая частота КС отмечена в странах, в которых абдоминальное родоразрешение в целом превалирует (порой весьма значительно) над естественными родами (Доминиканская Республика — 59,3%, Бразилия — 56,0%) [7], в государствах с доминированием постулата *cesarean once — cesarean always*, где шанс естественных родов у женщин с рубцом на матке имеется только при поступлении в клинику в конце первого — втором периоде родов [8]. Доля повторных КС в мире абсолютно неизвестна. Клиники, практикующие роды *per vias naturales*, не представляют убедительной статистики, характеризующей реальные возможности реализации предпочтений пациентки. В Российской Федерации снижение общего числа родов с 1 898 336 (2015) до 1 567 740 (2018), доли нормальных родов с 38,4% (2015) до 37,3% (2018) усугублено ростом частоты КС с 292,4 (2017) до 300,5 (2018) на 1000 живорождений, в субъектах РФ этот показатель достигает 355,4 [9].

Единой выполненное КС многократно осложняет последующий выбор метода родоразрешения, особенно при настойчивом желании женщины рожать через естественные родовые пути. Мировое сообщество единодушно признало попытку вагинальных родов после КС (англ. trial of labor after cesarean, TOLAC) [10–13], не исключая ее после двух и более КС [14], допуская преиндукцию/индукцию родов [15, 16]. Пересмотренные отечественные клинические рекомендации расширили перспективы для родоразрешения через естественные родовые пути после КС [3, 17]. Чрезмерные, не всегда оправданные ограничения для консервативных родов после КС представляют не менее серьезные риски, сопряженные с третьим и более абдоминальным родоразрешением [14].

Современная женщина наделена правом настаивать на вагинальном родоразрешении [3, 18], равно как и обращаться в правоохранительные органы при отказе от КС, расширяя судебную практику по «какушерским делам» [19]. В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», пациентка имеет право — и врачи должны ей его предоставить — выбрать любой метод лечения, включая оперативный. Этот выбор должен завершиться информиро-

ванным добровольным согласием на выбранный ею вариант. И врач, плохо защищенный юридически в силу отсутствия страхования от врачебных ошибок, не должен попадать в зависимость от порой необоснованных предпочтений пациентки. Вместе с тем ограничение консервативного родоразрешения при наличии двух КС в анамнезе, преиндукции и индукции родов, родостимуляции неоправданно ограничивает ресурс снижения частоты КС и прогнозируемых осложнений. Актуально расширение практики родов через естественные родовые пути как востребованной альтернативы абдоминальному родоразрешению у женщин после КС.

Цель исследования — повысить эффективность консервативного родоразрешения женщин с КС в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное многоцентровое когортное исследование. Период выполнения: 2013 (январь) — 2019 (июль). Клинические базы: родильные дома № 68 и № 29 г. Москвы. В исследование включены 372 беременные женщины с КС в анамнезе, категорически настаивавшие на вагинальном родоразрешении и обратившиеся в клиники, которые практикуют роды через естественные родовые пути у 30–40% пациенток с оперированной маткой. Выбор метода родоразрешения строго соответствовал отечественным клиническим протоколам [3, 17].

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007.

Оценивали: число женщин (n); при параметрических данных — среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при непараметрических данных — медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 и Q_3); минимальное и максимальное значения.

Значимость различий (p) определяли при нормальности распределения вариаций и однородности дисперсий по t-критерию Стьюдента, при ненормальности распределения — по U-критерию Манна — Уитни. Оценку различий частоты исходов в зависимости от воздействия фактора производили на основании критерия хи-квадрат (χ^2), при $p < 10$ — χ^2 с поправкой Йейтса. Количественную интерпретацию тесноты связи фактора риска с исходом демонстрировали с помощью отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Линейную корреляцию интерпретировали при помощи коэффициента Пирсона (r) и его статистической значимости (p).

Оценку зависимости бинарных переменных от независимых предикторов проводили при помощи моделей бинарной логистической регрессии (англ. logit model) с учетом их значимости (p).

Прогнозирование значений зависимой числовой (англ. categorical continuous) или категориальной (англ. categorical target) переменной выполняли на основе значений одного или нескольких числовых (англ. continuous inputs) или категориальных (англ. categorical inputs) предикторов, используя регрессию автоматизированных нейронных сетей. Рассчитывали коэффициент корреляции (r), определяли точность обучения нейронных сетей (отбирали результаты с долей правильных ответов не менее 80%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные позволяют в общих чертах представить «портрет» современной женщины с КС в анамнезе, категорически настаивающей на родах через естественные родовые пути. В целом изучаемый контингент был однороден. Средний возраст женщин составлял $32,78 \pm 4,19$ года (22–44 года), у 44,62% — 34 года и более, у 3,23% — более 40 лет; при пяти КС в анамнезе средний возраст достигал $37,50 \pm 2,12$ года (36–39 лет). В зарегистрированном браке состояли 63,44% женщин, в незарегистрированном — 4,30%; 12,90% женщин были одиночками либо разведенными (10,75% и 2,15% соответственно); 19,35% пациенток отказались предоставить сведения. Табакокурение признали только 1,08% пациенток.

Доля жительниц г. Москвы составила 46,77%, городов Московской области — 12,37%, других городов и сельских поселений РФ — 20,43% и 1,08% соответственно, иных стран — 19,35%, что представляло значительные трудности в сборе и анализе анамнестических сведений, поиске протоколов предыдущего(-их) КС, определяло различия в подходах к прегравидарной подготовке, ведению беременности и предыдущих родов.

Отрадно, что прегравидарная подготовка была проведена у 78,50% пациенток. Несмотря на это, избыток веса отмечался у 29,03% пациенток, ожирение I степени — у 2,69%, II степени — у 5,38%, дефицит веса — у 7,53% женщин. Прегестационный ИМТ составил $24,47 \pm 4,53$ кг/м² (максимум 37,89 кг/м²). Если при одном КС возрасту $31,78 \pm 4,13$ года соответствовал ИМТ $23,02 \pm 3,74$ кг/м², то у пациенток с тремя и пятью КС в анамнезе при возрасте $34,17 \pm 1,17$ и $37,5 \pm 2,12$ года соответственно отмечены наибольшие значения ИМТ: в первом случае — $36,78 \pm 1,27$ кг/м², во втором — $35,92 \pm 1,32$ кг/м². Увеличение возраста при повторном КС сопровождалось повышением ИМТ ($r = 0,25$, $p = 0,001$), а избыток веса, согласно клиническим протоколам, ограничивает возможность выполнения попытки вагинальных родов [3, 13]. Установлена статистически значимая линейная регрессия между количеством перенесенных КС и не только возрастом ($r = 0,29$, $p < 0,001$), но и ИМТ ($r = 0,46$, $p < 0,001$) (рис. 1), что повышает риски негативного прогноза для женской фертильности [1, 3].

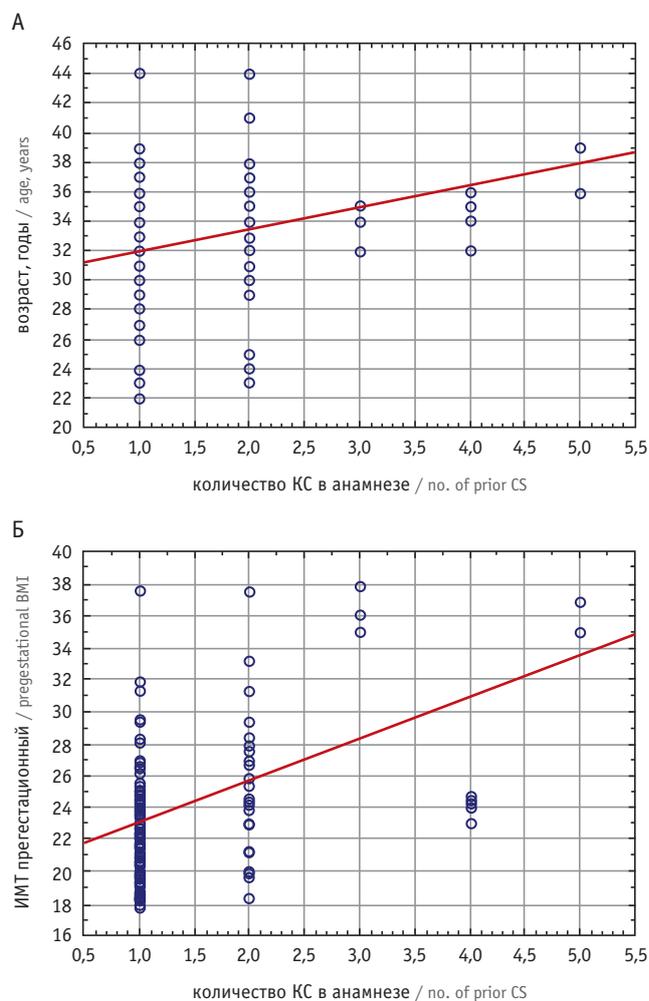
Репродуктивный анамнез не был безупречен у всех женщин исследуемой когорты и отягощался не только перенесенным КС. Одна беременность имелась лишь у 46,24% женщин, три и более — у 34,95%. У 75,27% пациенток исходом беременности явился искусственный аборт (у 56,99% — более двух раз), у 2,69% — самопроизвольный выкидыш, но доля медикаментозных абортов, предполагающих отсутствие хирургической травмы миометрия, не превышала 9,68%. Опыт вагинальных родов отмечен только у 26,88% женщин.

Свыше трети (38,17%) пациенток перенесли неоднократное (от двух до пяти) КС. Показаниями к последнему КС в анамнезе явились: врожденные пороки развития или

Рис. 1. Линейная связь между количеством кесаревых сечений в анамнезе и возрастом (А), прегестационным индексом массы тела (Б) женщин. *Примечание.* Здесь, на рисунках и в таблицах далее КС — кесарево сечение

Fig. 1. Linear relationship between the number of prior cesarean sections and the women's age (A) and pregestational body mass index (BMI) (B).

Note: In figures and tables: CS = cesarean section



лобное предлежание плода (по 1,08%), заболевание глаз (1,34%), перелом костей таза (1,61%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (2,15%), преэклампсия (3,23%), два или три рубца на матке после КС (по 3,23%), четыре рубца на матке после КС (1,08%), острая интранатальная гипоксия плода (9,68%), клинически узкий таз (11,29%), крупный плод (15,59%), слабость родовой деятельности (22,58%), тазовое предлежание плода (23,66%). У 37,63% женщин соответствующие сведения отсутствовали. Таким образом, без учета женщин с неизвестными показаниями к абдоминальному родоразрешению у 7,53% ($n = 28$) пациенток единственным показанием было наличие двух и более рубцов на матке после КС.

Частота экстренного КС была значительно выше, чем планового (57% и 41% соответственно, $p = 0,004$), и у 2% пациенток имелась успешная попытка вагинальных родов. Интервал между предыдущим КС и настоящей беременностью представлен широким диапазоном — от 1 года до 19 лет (Me = 4,0; Q_1 – Q_3 : 3,0–7,5]: при одном КС Me = 5,0 (Q_1 – Q_3 : 3,0–8,0),

при двух КС $Me = 6,0$ ($Q_1-Q_3: 3,0-7,0$), при трех КС $Me = 2,0$ ($Q_1-Q_3: 2,0-3,0$), при четырех КС $Me = 2,0$ ($Q_1-Q_3: 2,0-3,0$), при пяти КС $Me = 2,5$ ($Q_1-Q_3: 2,0-3,0$). Данный интервал у пациенток с одним КС был сопоставим с интервалом у пациенток с двумя КС в анамнезе ($p = 0,53$), но был статистически значимо больше, чем у женщин с перенесенными тремя ($p = 0,003$), четырьмя ($p = 0,003$) и пятью ($p = 0,09$) КС.

Вагинальные роды в анамнезе у пациенток с тремя и более КС отсутствовали. Доли пациенток с опытом вагинальных родов с одним и двумя КС в анамнезе в когорте были сопоставимы (16,67% и 10,22% соответственно, $\chi^2 = 0,81$, $p = 0,37$). У 2,69% пациенток в прошлом была попытка вагинальных родов после КС, закончившаяся интранатальным КС.

Несмотря на категорический настрой рожать через естественные родовые пути, у 43,55% ($n = 162$) женщин исследуемой когорты изначально отсутствовали условия или имелись противопоказания для предоставления шанса на попытку вагинальных родов. Так, однократное КС в анамнезе было только у 61,83% пациенток; 30,65% женщин перенесли два КС, 3,23% — три, 3,23% — четыре, 1,08% — пять КС. Согласно современным клиническим протоколам [3, 17], у 28 из 372 (7,53%) женщин, имевших более двух рубцов на матке после КС, попытка вагинальных родов исключалась *a priori*.

Таким образом, шанс на попытку вагинальных родов имелся у 56,45% ($n = 210$) женщин с КС в анамнезе, 48 из которых перенесли ранее два КС. У женщин с одним КС в анамнезе отсутствие спонтанного начала родов не послужило поводом для отказа от попытки родоразрешения через естественные родовые пути. Из 210 женщин у 28,57% ($n = 60$) проведена преиндукция/индукция родов. При этом если у 24 из 60 (40%) пациенток зрелость родовых путей позволила индуцировать роды, то у 36 (60%) недостаточная зрелость потребовала их преиндукции, для чего были использованы комбинация мифепристон + амниотомия (38,89%), катетер Фолея + амниотомия (30,56%), только мифепристон (11,11%) или только катетер Фолея (19,44%). К сожалению, преиндукция/индукция родов у 20 из 60 (33,33%) пациенток оказалась неэффективной — вагинальные роды были отвергнуты, методом родоразрешения явилось антенатальное КС.

В целом настоящее антенатальное КС выполнено у 182 пациенток. Среди них показаниями к КС (встречавшимися как раздельно, так и в различных сочетаниях) были: тазовое предлежание плода (3,85%), преэклампсия (12,09%), крупный плод (23,08%), биологическая незрелость родовых путей (32,97%), прогрессирующая гипоксия плода (5,49%), заболевания органов зрения (2,75%), перелом костей таза (3,30%), нарастание безводного промежутка и отсутствие регулярной родовой деятельности (7,69%), более двух рубцов на матке после КС (15,38%), несостоятельность рубца на матке после КС по данным УЗИ (20,88%).

При сравнении показаний к предыдущему и настоящему КС их полное совпадение отмечено только у 5,38% пациенток исследуемой когорты. С учетом того что у 37,63% пациенток отсутствовали сведения о показаниях к предыдущему(-им) КС, выбор абдоминального родоразрешения обосновывался как неакушерскими (заболевания органов зрения — 1,08%; перелом костей таза — 1,08%), так и акушерскими факторами (умеренная преэклампсия — 1,08%; наличие рубца на матке после КС в сочетании с крупным плодом — 1,08%; слабость родовой деятельности — 1,08%).

Отсутствие сведений об иссечении рубца на матке при предыдущем КС явилось абсолютным показанием для проведения настоящего КС у 7,53% пациенток.

Спонтанная или индуцированная родовая деятельность развивалась у 51,08% ($n = 190$) пациенток исследуемой когорты и завершилась вагинальными родами у 100 из 190 (52,63%) женщин, интранатальным КС — у 90 (47,37%) (рис. 2).

Представляют интерес дифференциальные критерии пациенток с реализованной попыткой вагинальных родов: место проживания и семейное положение. Попытка вагинальных родов чаще предпринималась у жительниц Москвы (60%), чем других населенных пунктов (32,97%) (ОШ = 3,05; 95%-й ДИ: 1,996–4,66); у женщин, состоящих в зарегистрированном браке (72,63%), чем в иных отношениях (53,85%) (ОШ = 2,28; 95%-й ДИ: 1,48–3,50).

Женщин с попыткой вагинальных родов и антенатальным КС статистически значимо различали такие показатели, как возраст ($p = 0,004$), прегестационный ИМТ ($p = 0,0009$), число аборт в анамнезе ($p = 0,000001$), количество беременностей ($p < 0,0001$) (табл. 1).

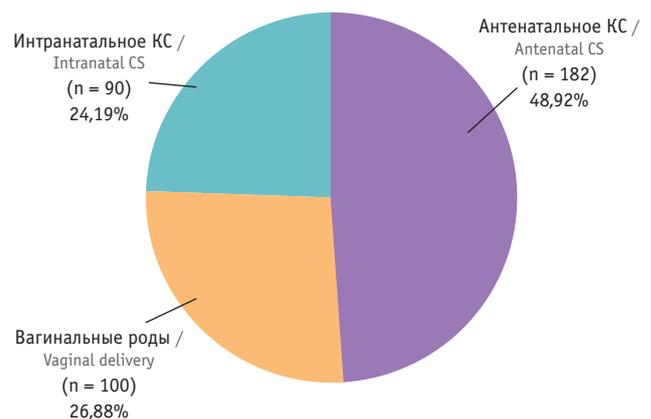
Методом логистической регрессии показано, что ИМТ выше 24 кг/м², прибавка веса при беременности более 14 кг и индекс амниотической жидкости выше 13 см сопряжены со статистически значимым повышением шанса антенатального КС. Возраст старше 32 лет также повышал этот шанс, но его влияние не было статистически значимым (табл. 2).

Выбор метода родоразрешения не был ассоциирован с такими факторами, как интервал между предыдущим КС и настоящей беременностью ($p = 0,3$), срок беременности при первой явке в женскую консультацию ($p = 0,44$), предполагаемый вес плода ($p = 0,19$) и срок беременности при родоразрешении ($p = 0,09$). В подтверждение известных данных [4], толщина рубца на матке после КС, определенная при УЗИ, статистически значимого влияния на возможность попытки вагинальных родов не оказывала ($p > 0,05$).

Возможность попытки родов через естественные родовые пути определялась абсолютными или относительными показаниями, но была связана с условно предотвратимыми прегестационными конфаундерами — местом проживания, семейным положением, весом, возрастом.

При этом показанная связь между ИМТ и числом КС в анамнезе не была статистически значимо сопряжена с возможностью попытки вагинальных родов. Анализ с применением автоматизированных нейронных сетей различной архитектуры — радиальной базисной функции (RBF) и многослойного перцептрона (MLP) — не подтвердил наличие значимой нелинейной регрессионной связи между прегестационным

Рис. 2. Методы родоразрешения пациенток исследуемой когорты ($n = 372$)
Fig. 2. Methods of delivery in the study cohort ($n = 372$)



Прегестационные и гестационные клинико-анамнестические характеристики женщин исследуемой когорты (n = 372)

Pregestational and gestational clinical and medical-history characteristics of women in the study cohort (n = 372)

Параметр / Parameter	Попытка вагинальных родов / Attempt at vaginal delivery (n = 190)	Аntenатальное КС / Antenatal CS (n = 182)	p
Прегестационные факторы / Pregestational factors			
Возраст, годы / Age, years, M ± SD	32,15 ± 4,26	33,36 ± 3,68	0,004
ИМТ прегестационный, кг/м ² / Pregestational BMI, kg/m ² , M ± SD	23,55 ± 4,26	25,10 ± 4,47	0,0009
Число беременностей, включая настоящую / No. of pregnancies, including current, Me (Q ₁ -Q ₃)	2 (2-3)	3 (2-5)	0,000001
Число аборт / No. of abortions, Me (Q ₁ -Q ₃)	0 (0-0)	2 (1-2)	< 0,0001
Интервал между предыдущим КС и настоящей беременностью, годы / Interval between previous CS and current pregnancy, years, Me (Q ₁ -Q ₃)	5,0 (3-8)	4,0 (3-9)	0,3
Гестационные факторы / Gestational factors			
Срок постановки на учет в женской консультации, нед. / Time of first appointment, weeks of gestation, M ± SD	9,76 ± 5,17	10,29 ± 5,74	0,44
Прибавка веса, кг / Weight gain, kg, M ± SD	13,18 ± 4,30	15,51 ± 4,69	0,000002
Минимальная толщина рубца, мм / Minimum scar thickness, mm, M ± SD	2,01 ± 0,63	2,01 ± 0,61	0,97
Максимальная толщина рубца, мм / Maximum scar thickness, mm, M ± SD	2,17 ± 0,66	2,14 ± 0,66	0,69
Индекс амниотической жидкости, см / Amniotic fluid index, cm, M ± SD	13,07 ± 5,78	15,96 ± 6,53	0,00003
Предполагаемый вес плода, г / Estimated fetal weight, g, M ± SD	3 441,40 ± 380,38	3 495,36 ± 382,73	0,19
Срок беременности при родоразрешении, нед. / Gestational age at delivery, weeks, M ± SD	38,92 ± 1,12	38,73 ± 1,03	0,09

ИМТ (непрерывная цель — англ. continuous target), числом КС в анамнезе (непрерывный ввод — англ. continuous input) и возможностью попытки вагинальных родов (категориальный ввод — англ. categorical input): коэффициент

корреляции (r) не превышал 0,58 (рис. 3). Следовательно, в условиях мегаполиса при наличии одного-двух КС в анамнезе ИМТ не является препятствием для реализации попытки вагинальных родов.

Таблица 2 / Table 2

Модели математического прогноза возможности попытки вагинальных родов или антенатального кесарева сечения, основанные на прегестационных и гестационных предикторах
 Mathematical models for forecasting the probability of an attempt at vaginal delivery and antenatal cesarean section, based on pregestational and gestational predictors

Предиктор / Predictor	Уравнение / Equation	Точка отсечения / Cut-off point	Значимость модели / Model value	ОШ (95%-й ДИ) / OR (95% CI)
ИМТ прегестационный, кг/м ² / Pregestational BMI, kg/m ²	$Y = \exp(-2,01582114687 + (0,08302341426136) \times x) / (1 + \exp(-2,01582114687 + (0,08302341426136) \times x))$	При ИМТ > 24,0 шанс антенатального КС выше / BMI > 24.0: higher odds for antenatal CS	$\chi^2 = 11,21$; p = 0,0008	3,18 (2,06-4,90)
Возраст, годы / Age, years	$Y = \exp(-2,53713522606 + (0,07745440006724) \times x) / (1 + \exp(-2,53713522606 + (0,07745440006724) \times x))$	При возрасте > 32 лет шанс антенатального КС выше / Age > 32: higher odds for antenatal CS	$\chi^2 = 8,24$; p = 0,004	1,50 (0,90-2,28)
Прибавка веса при беременности, кг / Weight gain during pregnancy, kg	$Y = \exp(-1,641572387592 + (0,11809248608668) \times x) / (1 + \exp(-1,641572387592 + (0,11809248608668) \times x))$	Прибавка веса > 14 кг повышает шанс антенатального КС / Weight gain > 14 kg: higher odds for antenatal CS	$\chi^2 = 22,88$; p < 0,0001	3,14 (2,02-4,90)
Индекс амниотической жидкости (ИАЖ), см / Amniotic fluid index (AFI), cm	$Y = \exp(-1,009781108856 + (0,07464604301291) \times x) / (1 + \exp(-1,009781108856 + (0,07464604301291) \times x))$	При ИАЖ > 13,0 см шанс антенатального КС выше / AFI > 13.0: higher odds for antenatal CS	$\chi^2 = 17,35$; p = 0,00003	2,56 (1,63-4,01)

Рис. 3. Прогноз прегестационного индекса массы тела при различном числе кесаревых сечений в анамнезе и предоставлении (да/нет) возможности попытки вагинальных родов. Регрессия нейронных сетей.

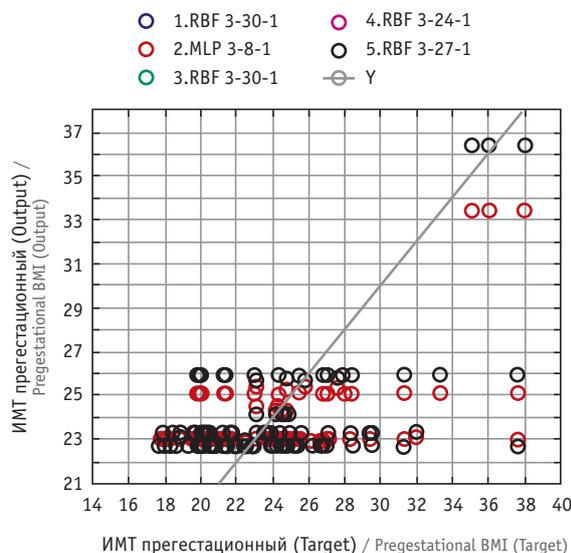
Примечание. MLP — многослойный перцептрон; RBF — радиальная базисная функция

Fig 3. Prediction of pregestational body mass index for various numbers of prior cesarean sections and the availability (yes/no) of an attempt at vaginal delivery. Neural network regression.

Note: MLP = multilayer perceptron, RBF = radial basis function

ИМТ прегестационный (Target) vs ИМТ прегестационный (Output) /
Pregestational BMI (Target) vs Pregestational BMI (Output)

Samples: Train

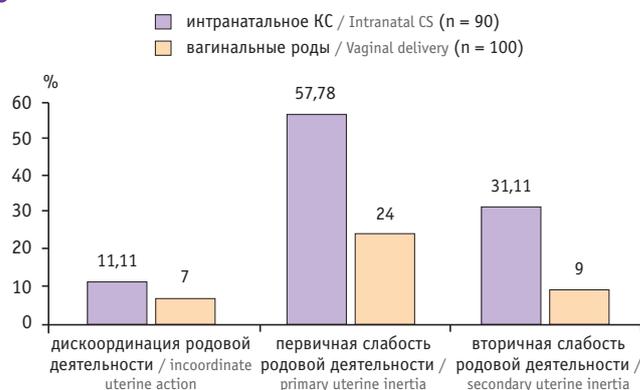


Труднопреодолимыми интранатальными препятствиями для реализации попытки вагинальных родов явились аномалии родовой деятельности: дискоординация у 8,95% (n = 17) женщин; первичная и вторичная слабость у 40% (n = 76) и 19,47% (n = 37) пациенток соответственно. Среди 90 женщин с интранатальным КС показаниями к абдоминальному родоразрешению были отсутствие эффекта от лечения аномалий родовой деятельности — дискоординации, первичной и вторичной слабости (11,11%, 57,78% и 31,11% пациенток соответственно), невозможность исключить начавшийся разрыв матки (17,78%) и признаки интранатального дистресса плода (15,56%) (рис. 4).

Из полученных данных следует, что повышенный шанс завершить попытку вагинальных родов интранатальным КС был обусловлен первичной (57,78% и 24% у женщин с абдоминальным и естественным родоразрешением соответственно; $\chi^2 = 22,52$; $p < 0,001$; ОШ = 4,33; 95%-й ДИ: 2,33–8,06) или вторичной (31,11% и 9%; $\chi^2 = 13,39$; $p < 0,001$; ОШ = 4,57; 95%-й ДИ: 2,02–10,34) слабостью родовой деятельности, т. е. неэффективностью ее лечения. Дискоординация родовой деятельности не являлась непреодолимым барьером для реализации попытки вагинальных родов. Эффективность лечения этой аномалии была сопоставимой при родах, завершившихся интранатальным КС, и при родах через естественные родовые пути (11,11% и 7% соответственно; $\chi^2 = 0,54$; $p = 0,46$); повышение шанса интранатального КС при дискоординации родовой деятель-

Рис. 4. Частота аномалий родовой деятельности у пациенток с абдоминальным и естественным родоразрешением, %

Fig 4. Frequency of dysfunctional labor in patients with abdominal and vaginal delivery, %



ности не имело статистической значимости (ОШ = 1,66; 95%-й ДИ: 0,60–4,57).

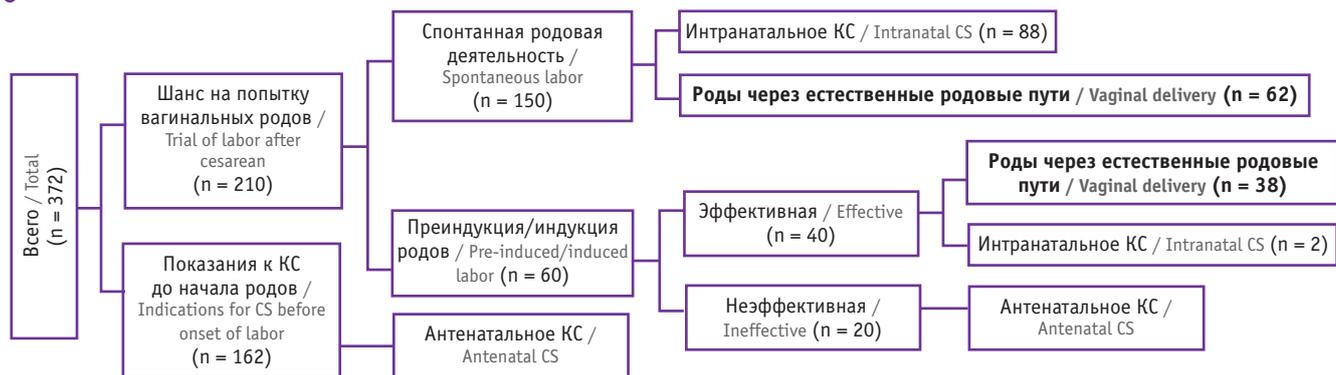
К сожалению, до настоящего времени камнем преткновения при консервативном родоразрешении женщин с КС в анамнезе остается сложность неинвазивного контроля (пальпация, УЗИ) состоятельности рубца на матке после КС, зачастую исключающая безопасное консервативное ведение родов. В результате прерванной попытки вагинальных родов интранатальная визуализация миометрия в области рубца на матке после КС подтвердила ее неполный разрыв у 4,44% женщин; у 13,33% рубец был истончен до 1 мм, у 17,78% пациенток через истонченный миометрий просматривался плод. В целом у 31,12% женщин с попыткой вагинальных родов после КС аномалии родовой деятельности (первичная или вторичная слабость, дискоординация) с возможным сочетанием с интранатальным дистрессом плода были ассоциированы с критическим истончением рубца на матке, прогнозируемыми симптомами его несостоятельности [4]. У 64,44% пациенток интраоперационная визуализация показала полноценность рубца, чем оспаривался отказ от консервативного ведения родов в пользу интранатального КС. Однако до настоящего времени современные клинические протоколы ограничивают меры по родоусилению, лечению дискоординации родовой деятельности у женщин с КС в анамнезе [3, 17], отсутствуют неинвазивные методы высокоточной оценки полноценности рубца на матке после КС, которые позволили бы убедительно исключить начавшийся разрыв матки при развитии аномалий родовой деятельности, чтобы продолжить лечение аномалий сократительной деятельности матки.

Таким образом, показаны эффективные альтернативы повторному КС у женщин, настаивающих на родах через естественные родовые пути (рис. 5).

Успех попытки вагинальных родов подкрепился оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар, которая на 1-й и 5-й минутах жизни при родоразрешении через естественные родовые пути была статистически значимо выше, чем при абдоминальном: соответственно $8,97 \pm 0,19$ и $8,35 \pm 0,48$ балла на 1-й минуте ($p < 0,00001$) и $9,79 \pm 0,49$ и $9,20 \pm 0,69$ балла ($p = 0,00001$) на 5-й минуте. При этом во всей когорте исследования оценка по шкале Апгар превышала 8 баллов. Отсутствие новорожденных в среднем и тяжелом состоянии, требующих интенсивной или реанимационной терапии, несмотря на неполный разрыв матки

Рис. 5. Методы родоразрешения женщин исследуемой когорты (n = 372)

Fig 5. Methods of delivery in the study cohort (n = 372)



у 4,44% женщин, демонстрирует своевременную диагностику осложненного течения родового процесса и подтверждает оправданность своевременной замены тактики вагинального родоразрешения на экстренное абдоминальное КС в противовес родам через естественные родовые пути «любой ценой».

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор метода родоразрешения у женщин, перенесших КС, ставит перед дилеммой. Любой выбор заведомо сопряжен с серьезными рисками [3, 10–13, 17], так как роды через естественные родовые пути увеличивают риски разрыва матки, а элективное повторное КС — материнской смерти [13].

Риски естественного родоразрешения после КС не должны быть чрезмерно драматизированы. Популяционное шотландское исследование (2019) показало, что роды через естественные родовые пути, особенно индуцированные, в сравнении с элективным КС ассоциированы с повышением риска ($p < 0,05$) таких осложнений, как разрыв матки (0,24% и 0,40% соответственно), необходимость в гемотрансфузии (1,14% и 0,50%), послеродовой сепсис (0,27% и 0,17%), неблагоприятные перинатальные исходы (7,99% и 6,37%) и т. д. [20]. Однако очевидно, что абсолютный риск данных осложнений крайне низок, и это созвучно результатам других исследований [10, 21]. Более того, отмечено позитивное влияние родоразрешения через естественные родовые пути на лактацию. В сочетании с интранатальными механизмами инициа-

ции адапционно-регуляторных механизмов плода, определяющих его будущее здоровье и жизнедеятельность [22], это невозможно переоценить. Следует учитывать также, что КС ассоциировано с серьезными кратко- и долгосрочными осложнениями как для матери, так и для ребенка [3, 7, 20].

Современные женщины с КС в анамнезе рожают в возрасте 50 лет и старше, 11% в возрасте 40–54 лет — вагинально [23]. Желание женщины с КС в анамнезе родить через естественные родовые пути вполне осуществимо, что подтвердило настоящее исследование (см. рис. 5).

КС в анамнезе, в том числе неоднократное, не ограничивает репродуктивные планы женщины. Поэтому альтернативный выбор — консервативный метод родоразрешения после КС — подразумевает не только сбережение жизни и здоровья женщины и плода, но и сохранение репродуктивной функции женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная женщина вправе претендовать на вагинальные роды после кесарева сечения (КС), но выбор этого метода родоразрешения должен быть обоснованным.

Ресурс мегаполиса позволил предоставить шанс консервативного родоразрешения 56,45% женщин с КС в анамнезе. У 90,48% женщин с попыткой вагинальных родов развилась родовая деятельность (спонтанная или индуцированная), в 52,63% случаев успешно завершившаяся родами через естественные родовые пути.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Аляутдин Р.Н., ред. *Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак. Клиническая фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 672 с. [Radzinskii V.E., Alyautdin R.N., red. *Obstetrics. Gynecology. Barren marriage. Clinical Pharmacology*. М.: GEOTAR-Media. 2016. 672 p. (in Russian)]
2. План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья: в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. — никого не оставь без внимания. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/364947/sexual-reproductive-health-rus.pdf?ua=1 (дата обращения — 03.03.2020) [Action Plan for Sexual and Reproductive Health: towards achieving the 2030 Agenda for Sustainable Development in Europe — leaving no one behind (2016). URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/publications/2016/action-plan-for-sexual-and-reproductive-health-towards-achieving-the-2030-agenda-for-sustainable-development-in-europe-leaving-no-one-behind-2016> (accessed March 3, 2020)]
3. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение

- послеоперационного периода: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2014. 44 с. [Clinical recommendations (treatment protocol) "Caesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of the postoperative period". М., 2014. 44 p. (in Russian)]
4. Радзинский В.Е., Логутова Л.С., Краснополяский В.И. Кесарево сечение. В кн.: Краснополяский В.И., ред. *Проблемы абдоминального акушерства*. М.: СИМК; 2018. 224 с. [Radzinsky V.E., Logutova L.S., Krasnopolsky V.I. Caesarean section / Ed. by V.I. Krasnopolsky. *Problems of abdominal obstetrics. Special Publishing House of Medical Books (SIMK)*. 2018. 222 p. (in Russian)]
5. WHO. Statement on caesarean section rates. Geneva: World Health Organization, 2015. URL: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/ (дата обращения — 15.03.2020).
6. Bulletin of the World Health Organization. 2019; 97: 502–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.224303>
7. Boerma T., Ronsmans C., Melesse D.Y., Barros A.J.D., Barros F.C., Juan L. et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1341–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7

8. Cegolon L., Mastrangelo G., Maso G., Dal Pozzo G., Ronfani L., Cegolon A. et al. *Understanding Factors Leading to Primary Cesarean Section and Vaginal Birth After Cesarean Delivery in the Friuli-Venezia Giulia Region (North-Eastern Italy), 2005–2015*. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 380. DOI: 10.1038/s41598-019-57037-y
9. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В.; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. М.; 2019. 169 с. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Zalevskaya O.V. *Key indicators of maternal and child health, activities of the child welfare and obstetric care service in the Russian Federation*. Ministry of Health of the Russian Federation Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Health Care. Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow, 2019. 169 p. (in Russian)]
10. ACOG Practice Bulletin No. 205: Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(2): e110–27. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003078
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2015). *Birth after Previous Caesarean Birth*. Green-top Guideline No. 45. RCOG: London; 2015. 31 p.
12. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Birth after previous caesarean section C-Obs 38*. RANZCOG; 2015. URL: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Birth-afterprevious-Caesarean-Section-\(C-Obs-38\)-Re-write-July-2015.pdf?ext=.pdfwww.ranzcog.edu.au](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOGMEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Birth-afterprevious-Caesarean-Section-(C-Obs-38)-Re-write-July-2015.pdf?ext=.pdfwww.ranzcog.edu.au) (дата обращения — 15.03.2020).
13. Dy J., DeMeester S., Lipworth H., Barrett J. No. 382-trial of labour after caesarean. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019; 41(7): 992–1011. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.11.008
14. Davidson C., Bellows P., Shah U., Hawley L., Drexler K., Gandhi M. et al. *Outcomes associated with trial of labor after cesarean in women with one versus two prior cesarean deliveries after a change in clinical practice guidelines in an academic hospital*. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2018.1520831
15. West H.M., Jozwiak M., Dodd J.M. *Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Jun. 9; 6: CD009792. DOI: 10.1002/14651858.CD009792.pub3
16. Wingert A., Hartling L., Sebastiani M., Johnson C., Featherstone R., Vandermeer B. et al. *Clinical interventions that influence vaginal birth after caesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis*. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 529. DOI: 10.1186/s12884-019-2689-5
17. Самопроизвольное родоразрешение пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. *Клинический протокол. Акушерство и гинекология*. 2016; 12: 12–9. [Spontaneous delivery is women with a uterine scar after cesarean section. *Clinical protocol Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2016; Vol. 12: 12–9. (in Russian)]
18. ACOG Committee Opinion No. 761 Summary: Cesarean Delivery on Maternal Request. *Obstet. Gynecol.* 2019; 33(1): 226–7. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003007
19. Гридчик А.Л., Дуб Н.В. Из судебной практики по «акушерским делам» в связи с непроведением операции кесарева сечения. *Тезисы. Первый научно-образовательный форум акушеров-гинекологов Московской области «Кесарево сечение: старые проблемы, новые решения»*. М.; 2019. 28 с. [Gridchik A.L., Oak N.V. *From judicial practice in Obstetric Matters in connection with the failure to perform a caesarean section*. Abstracts. The first scientific and educational forum of obstetrician-gynecologists of the Moscow region "Caesarean section: old problems, new solutions." Moscow, 2019. 28 p. (in Russian)]
20. Fitzpatrick K.E., Kurinczuk J.J., Bhattacharya S., Quigley M.A. *Planned mode of delivery after previous caesarean section and short-term maternal and perinatal outcomes: A population-based record linkage cohort study in Scotland*. *PLoS Med.* 2019; 16(9): e1002913. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002913
21. Habak P.J., Kole M. *Pregnancy, Vaginal Birth After Cesarean Delivery (VBAC)*. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019*.
22. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1040 с. [Radzinsky V.E., Fuks A.M. *Obstetrics: a textbook*. M: GEOTAR-Media, 2016, 1040 p. (in Russian)]
23. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J.K., Driscoll A.K. *Births: Final data for 2018*. *Natl Vital. Stat. Rep.* 2019; 68(13): 1–47. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2019. 47 p. 

Поступила / Received: 30.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.04.2020



Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1*

В.Ф. Беженарь¹, А.В. Смирнов¹, Р.Р. Темирбулатов¹, К.А. Габелова¹, В.А. Шапкайтц^{1, 2}, И.М. Нестеров¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии преэклампсии (ПЭ), а также определить их значение в патогенезе ранней и поздней формы ПЭ для ее дифференциальной диагностики с изолированной почечной дисфункцией.

Дизайн: сравнительное групповое проспективное исследование.

Материалы и методы. В *первый этап* исследования включили 122 беременных, из них у 46 (37,7%) имелась хроническая болезнь почек (ХБП). Целью *второго этапа* исследования стал поиск дифференциально-диагностического критерия ХБП и ПЭ. Из 122 пациенток у 36 зафиксирована ПЭ. В *третий этап* включили еще 16 беременных с ХБП. На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 пациенток разделили на три группы, причем 14 женщин из группы сравнения были переведены в основную группу: I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием гипертензивных расстройств при беременности (1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ХБП, 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток без ХБП); II группа (сравнения) — 32 пациентки с ХБП без гипертензивных расстройств; III группа (контрольная) — 40 женщин с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Проведено клинико-лабораторное обследование всех участниц, у них измерены уровни sFlt-1, PlGF, S-эндоглина, цистатина С, KIM-1, подокаликсина, α 1- и β 2-микроглобулина.

Результаты. Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация sFlt-1 для отличия ПЭ от ХБП — 7715 пг/мл (чувствительность — 97%, специфичность — 96%), а PlGF — 88,15 пг/мл (чувствительность — 90%, специфичность — 100%), пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF — 150,25 (чувствительность — 100%, специфичность — 100%). Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения отношения sFlt-1/PlGF при максимальной точности (94%) и значимости отрицательного прогностического значения (95,4%).

Заключение. Значение sFlt-1/PlGF \geq 150,25 может быть дифференциально-диагностическим критерием ПЭ пациенток с артериальной гипертензией и клинически значимой протеинурией. Мы предполагаем, что использование выявленного нами дифференциально-диагностического критерия (определение содержания изучаемых маркеров в периферической крови и моче) могут быть эффективными как для диагностики уже развившейся ПЭ, так и для прогноза ее возникновения.

Ключевые слова: преэклампсия, предиктивная диагностика, хроническая болезнь почек, sFlt-1, PlGF, S-эндоглин, цистатин С, KIM-1, подокаликсин, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин.

Вклад авторов: Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А. — сбор клинического материала, динамическое наблюдение пациенток в течение беременности, статистическая обработка полученных результатов; Шапкайтц В.А., Нестеров И.М. — сбор клинического материала, описание групп исследуемых женщин.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Смирнов А.В., Темирбулатов Р.Р., Габелова К.А., Шапкайтц В.А., Нестеров И.М. Почечная дисфункция при преэклампсии: прогнозирование и дифференциальный диагноз. Часть 1. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 23–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29

Беженарь Виталий Федорович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии; руководитель клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; главный внештатный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Министерства здравоохранения РФ в СЗФО. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Смирнов Алексей Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой; директор Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Темирбулатов Ринат Рафаилович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: rinattmr@gmail.com

Габелова Карина Александровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующая отделением патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kgabelova@mail.ru

Шапкайтц Владимир Александрович — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», д. м. н., профессор. 192283, Россия, г. Санкт-Петербург, Малая Балканская ул., д. 54А. E-mail: shapkaitz@mail.ru

Нестеров Игорь Михайлович — к. м. н., доцент, заведующий учебной работой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ignester@yandex.ru

* Часть 2 настоящей статьи будет опубликована в журнале «Доктор.Ру» Гинекология. 2020. Т. 19. № 8.



Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 1*

V.F. Bezhenar¹, A.V. Smirnov¹, R.R. Temirbulatov¹, K.A. Gabelova¹, V.A. Shapkaits^{1,2}, I.M. Nesterov¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

² Maternity Hospital No. 16 (a Government-funded Healthcare Institution of St. Petersburg); 54A Malaya Balkanskaya St., St. Petersburg, Russian Federation 192283

ABSTRACT

Study Objective: To assess the prognostic value, sensitivity, and specificity of biomarkers of acute renal injury (ARI) and angiogenic factors in the development of pre-eclampsia (PE), and determine their significance, in the pathogenesis of early and late PE, for differential diagnosis between PE and isolated renal dysfunction.

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

Materials and Methods: One hundred and twenty-two pregnant women, 46 (37.7%) of whom had chronic kidney disease (CKD), were included in *phase one* of the study. The aim of *phase two* was to identify a diagnostic criterion for differentiating CKD from PE. PE was diagnosed in 36 out of 122 patients. In *phase three* another 16 pregnant women with CKD entered the study. Based on the distinguishing diagnostic criterion and the outcomes of pregnancy, the 138 patients were divided into three groups, with 14 women being moved from the comparison group to the main group. Group I (main) consisted of 66 (47.8%) patients who developed hypertensive disorders during pregnancy, 30 (21.7%) of whom were included in subgroup 1 (CKD) and 36 (26.1%) in subgroup 2 (no CKD). Group II (comparison) was made up of 32 patients with CKD who did not have hypertensive disorders. Group III (control) comprised 40 women who had a normal pregnancy and no prior history of reproductive disorders.

All participants underwent clinical and laboratory examinations and had their levels of sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin, and α 1- and β 2-microglobulin measured.

Study Results: Analysis of the ROC curve showed that the threshold concentration of sFlt-1 for distinguishing PE from CKD is 7,715 pg/ml (sensitivity 97%, specificity 96%), for PlGF it is 88.15 pg/ml (sensitivity 90%, specificity 100%), and the threshold value for the sFlt-1/PlGF ratio is 150.25 (sensitivity 100%, specificity 100%). The sFlt-1/PlGF ratio is the most sensitive and specific marker with the highest accuracy (94%) and prognostic value in the case of a negative result (95.4%).

Conclusion: The sFlt-1/PlGF ratio equal to or greater than 150.25 can be viewed as a distinguishing diagnostic criterion for PE in patients with hypertension and clinically significant proteinuria. The authors suppose that using the distinguishing diagnostic criterion identified in the study and measuring the above-mentioned markers in urine and peripheral blood may be effective both in diagnosing existing PE and in predicting this condition.

Keywords: pre-eclampsia, predictive diagnosis, chronic kidney disease, sFlt-1, PlGF, S-endoglin, cystatin C, KIM-1, podocalyxin, α 1-microglobulin, β 2-microglobulin.

Contributions: Dr. V.F. Bezhenar and Dr. A.V. Smirnov designed the study and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. R.R. Temirbulatov and Dr. K.A. Gabelova collected clinical material, followed up patients during pregnancy, and did statistical analysis of study data. Dr. V.A. Shapkaits and Dr. I.M. Nesterov collected clinical material and described the study groups.

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

For citation: Bezhenar V.F., Smirnov A.V., Temirbulatov R.R., Gabelova K.A., Shapkaits V.A., Nesterov I.M. Renal Dysfunction in Pre-eclampsia Patients: Prediction and Differential Diagnosis. Part 1. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 23–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-23-29

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) как одна из главных причин материнской смертности во всем мире относится к важнейшим проблемам акушерства. Схожесть основной симптоматики заставляет проводить клинические параллели между ПЭ и хронической болезнью почек (ХБП). Отмечаются и высокая распространенность обоих заболеваний среди трудоспособной части женского населения, и неблагоприятные отдаленные последствия. Недостаточно изучены патогенетические аспекты изолированных патологических процессов и их сочетаний. Особые диагностические трудности возникают при сочетании этих двух патологических процессов [1, 2].

Наибольшее значение в изучении патогенеза ПЭ имеет расшифровка механизмов реализации процессов эндотелиальной дисфункции, генерализованного сосудистого спазма, системного воспаления и перекисного окисления как основных механизмов, наиболее информативными клиническими признаками которых по-прежнему считаются АГ и протеинурия [2–6]. Интенсивная микроциркуляция в почках обуславливает максимально негативное воздействие вызываемых ПЭ сосудистых изменений.

Фиксация ранних признаков нарушения функции почек и своевременное начало профилактических мероприятий способны улучшить текущие и отдаленные прогнозы ПЭ. Выявление у беременных факторов риска ПЭ, описанных в литературе, позволяет лишь предположить развитие указанных нарушений на более поздних сроках гестации. Используемые в клинической практике рутинные лабораторные показатели не отображают минимальные (доклинические) изменения функции почек, обнаружение которых необходимо для предиктивной диагностики и уверенного утверждения о риске развития ПЭ.

С учетом высокой частоты нарушения функции почек во время беременности целесообразно внедрить определение современных биомаркеров повреждения почек в акушерскую практику. В связи с трудностью дифференциальной диагностики между ПЭ и первичными почечными изменениями у беременных на основании только клинической картины необходимо исследовать биомаркеры ангиогенеза (растворимую FMS-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF), S-эндоглин), изменение содержания которых патогенетически отражает механизмы возникновения ПЭ.

* Part 2 of this article will be published in Doctor.Ru Gynecology. 2020, V. 19, No. 8.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) и ангиогенных факторов в развитии ПЭ, а также определить их значение в патогенезе ранней и поздней формы ПЭ для ее дифференциальной диагностики с изолированной почечной дисфункцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено в период с сентября 2015 г. по сентябрь 2018 г. в акушерском отделении патологии беременности клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии. Специальные исследования проводились в подразделениях ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»: центральной межклинической лаборатории, лаборатории гомеостаза НИИ нефрологии.

В *первый этап* исследования включили 122 беременных, из них у 46 (37,7%) имелась ХБП. У всех исследуемых осуществлены скрининговый забор сыворотки крови и мочи при сроке беременности 10–14 и 16–24 недели, банкирование полученного биоматериала, а также анализ анамнестических данных, выявление факторов риска развития ПЭ.

Целью *второго этапа* исследования стал поиск дифференциально-диагностического критерия ХБП и ПЭ. Из 122 пациенток у 36 зафиксирована ПЭ, определен средний срок манифестации и произведены забор и банкирование сыворотки крови.

У 46 пациенток с клинически значимой протеинурией ($> 0,3$ г/24 ч), выявленной до настоящей беременности либо при первом посещении врача и постановке на учет в женской консультации, а также у 40 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа) при высчитанном ранее среднем сроке манифестации ПЭ в основной группе и группе сравнения также осуществлены забор и банкирование сыворотки крови. Далее проанализированы концентрации sFlt-1, PlGF в группах, проведен логистический регрессионный анализ, построена ROC-кривая и определены пороговые значения (cutoff point). На основании изменений концентраций ангиогенных факторов выявлен дифференциально-диагностический критерий ПЭ и ХБП.

В связи с продолжающимся сбором материала после получения результатов второго этапа исследования в *третий этап* удалось включить еще 16 беременных с ХБП. На третьем этапе проведено проспективное исследование.

На основании дифференциально-диагностического критерия и исходов беременности 138 пациенток были разделены на три группы, причем 14 женщин из группы сравнения были переведены в основную группу: I группа (основная) — 66 (47,8%) пациенток с развитием гипертензивных расстройств при беременности (1-я подгруппа — 30 (21,7%) женщин с ХБП, 2-я подгруппа — 36 (26,1%) пациенток без ХБП); II группа (сравнения) — 32 пациентки с ХБП без гипертензивных расстройств; III группа (контрольная) — 40 пациенток с физиологическим течением данной беременности и неосложненным репродуктивным анамнезом.

Критерии включения в основную группу:

1) наличие гипертензивных расстройств, впервые выявленных либо прогрессирующих при настоящей беременности после 20 недель гестации, подтвержденное данными клинико-лабораторных исследований (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст., определенное

как среднее в результате как минимум двух измерений, проведенных на одной руке через 15 минут);

2) одноплодная бременность, наступившая в естественном цикле, осложненная развитием клинически значимой протеинурии ($\geq 0,3$ г/24 ч либо $\geq 0,3$ г/л в разовой порции мочи, взятой с интервалом 6 часов);

Критерии включения в группу сравнения:

1) повреждение почек продолжительностью более 3 месяцев, которое проявлялось структурными или функциональными нарушениями деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (наличие данных патоморфологических изменений почечной ткани, маркеров повреждения почек, изменения анатомического строения по данным инструментальной визуализации органа);

2) одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле.

Критерии включения в контрольную группу:

1) отсутствие почечной дисфункции в анамнезе и по данным лабораторного обследования;

2) отсутствие гипертензивных расстройств при настоящей бременности;

3) одноплодная бременность, наступившая в естественном цикле.

Во всех трех группах критериями исключения являлись:

1) многоплодная беременность;

2) хромосомные аномалии и пороки развития плода;

3) беременность, наступившая в результате использования ВРТ;

4) хроническая никотиновая и/или алкогольная интоксикация;

5) СД, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, ХОБЛ, нейродегенеративные заболевания;

6) острое воспалительное или обострение хронического заболевания за 2 недели до включения в исследование;

7) анурия;

8) резус-конфликт.

Проводились анализ структуры экстрагенитальной заболеваемости и акушерско-гинекологического анамнеза, стандартное лабораторное обследование всех участниц. АД измеряли стандартным методом Н.С. Короткова. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016) [7], критериями диагностики АГ считали систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. (среднее в результате как минимум двух измерений на одной руке через 15 минут). При этом умеренную АГ диагностировали при систолическом АД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или диастолическом АД от 90 до 109 мм рт. ст., а тяжелую АГ — при систолическом АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическом АД ≥ 110 мм рт. ст. [8].

Содержание цистатина С в сыворотке крови определяли с помощью диагностического набора DiaSys (Германия) иммуно-турбидиметрическим тестом. Нормальные значения — 0,58–1,02 мг/мл. Для оценки фильтрационной функции почек по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003) рассчитывали СКФ:

$$\text{СКФ} [\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2] = (80,35/\text{цистатин С} [\text{мг/мл}]) - 4,32.$$

СКФ измеряли также с помощью стандартных формул Cockcroft — Gault и MDRD.

Количественное определение нейтрофильного желатино-назо-ассоциированного липокалина (NGAL) в сыворотке

крови основано на «сэндвич»-методе ИФА BioVendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA. Уровень α 1-микроглобулина в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментных наборов Immundiagnostik методом ИФА, уровень β 2-микроглобулина — при помощи тест-системы ELISA фирмы Cusabio Biotech (количественный ИФА типа «сэндвич»).

Концентрации факторов sFlt-1, PlGF и S-эндоглина в сыворотке крови также измеряли методом твердофазного «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческих наборов Elecsys, Cobas e601 (Roche, Германия). Анализ выполнялся в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Проведен анализ всех образцов сыворотки в дублетах, для статистической обработки применялось среднее арифметическое из двух полученных значений оптической плотности.

Содержание эндоглина определялось иммуноферментными наборами R & D systems (США), молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) — методом количественного твердофазного «сэндвич»-ИФА (Quantikine Human TIM-1 Immunoassay), уровень подокаликсина в моче — тем же методом при помощи тест-системы ELISA (Cloud-Clone Corp.).

Все данные, полученные в результате сбора анамнеза, объективного, лабораторного, инструментального и специального биохимического обследования вносились в электронную карту, созданную в приложении Microsoft Excel 2016. Статистическая обработка выполнялась на персональном

компьютере с применением специального статистического программного обеспечения SPSS Statistics 22.0 для операционных систем Windows.

Для оценки и сравнения средних величин в ходе работы выбран ранговый коэффициент корреляции по Спирмену — он использовался для выявления связи (корреляции) между различными переменными. Для большинства показателей при оценке достоверности между средними значениями выборок, а также для определения степени корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p .

Подготовка данных для дальнейшего анализа выполнялась с помощью SNP_tools версии 1.61 — свободно распространяемого расширения для MS Excel. Статистическая обработка определенных данных также осуществлялась в свободно распространяемом программном продукте WINPEPI версии 10.8. Для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна — Уитни для несвязанных совокупностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведена клиническая характеристика обследованных женщин. Заболевания почек представлены следующими нозологиями: верифицированное до беременности поражение клубочков (IgA-нефропатия) — 10 (16,1%), диффузные заболевания соединительной ткани —

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика обследованных женщин
Clinical characteristics of women examined in the study

Характеристики / Characteristic	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
Возраст на момент наступления беременности, годы / Age at pregnancy onset, years	32,5 ± 4,46	34,5 ± 4,88	29,5 ± 5,87	31,5 ± 5,37	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,03$
Первобеременные / Primigravida, n (%)	22 (73,3)	28 (77,8)	17 (53,1)	23 (57,5)	–
Суточная протеинурия, г/24 ч (95%-ный доверительный интервал) / 24-hour protein excretion, g/24 h (95% confidence interval)	4,6 (0,45–20,16)	2,1 (0,3–15,36)	0,8 (0,3–7,83)	–	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0002$
Частота ранней формы преэклампсии (< 34 недель) / Early pre-eclampsia (<34 weeks), n (%)	19 (63,3)	8 (22,2)	–	–	$p_{1-2} < 0,0001$
Частота тяжелой преэклампсии / Severe pre-eclampsia, n (%)	21 (70,0)	10 (27,8)	–	–	$p_{1-2} < 0,0001$
Кесарево сечение / Cesarean section, n (%)	24 (80,0)	11 (30,5)	3 (9,4)	1 (2,5)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{2-4} = 0,003$
Срок гестации при родоразрешении, недели / Gestation duration at delivery, weeks	28,7 ± 1,46	30,5 ± 3,00	36,5 ± 2,89	39,1 ± 1,88	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$

15 (24,2%), единственная почка — 11 (17,7%), хронический нефритический синдром — 21 (33,9%), трансплантированная почка — 3 (4,9%), мультикистозное поражение почек — 1 (1,6%), гипоплазия почки — 1 (1,6%). На этапе включения беременных в исследование у 38 из них была диагностирована ХБП I стадии, у 4 — ХБП II ст., у 2 — ХБП IIIa ст., у 2 — ХБП IV ст. У 16 включенных в четвертый этап исследования женщин с ХБП диагностирована I стадия заболевания.

Протеинурии у пациенток контрольной группы не было, в подгруппе пациенток с ХБП, у которых развилась ПЭ, она была значительно выше, чем в группе сравнения (ХБП без ПЭ) и у пациенток с ПЭ без ХБП. Клинические исходы в обеих подгруппах женщин с ПЭ отличались от таковых у участниц контрольной группы и группы сравнения и были менее благоприятными при ПЭ и сопутствующими заболеваниями почек.

Выявление дифференциально-диагностического критерия преэклампсии и хронической болезни почек. С патофизиологической точки зрения логично предположить, что концентрации ангиогенных факторов в сыворотке будут отличаться у пациенток с ХБП от таковых у беременных с развившейся ПЭ. Согласно данной гипотезе, баланс sFlt-1/PlGF должен быть нормальным у беременных с ХБП, несмотря на протеинурию или гипертензию.

Уровень белка sFlt-1 у пациенток с ПЭ был значительно увеличен по сравнению с таковыми в группе сравнения и контрольной (в 6,8 и 5,4 раза соответственно), а концентрация сывороточного PlGF — значительно уменьшена (в 13,1 и 8,6 раза соответственно, $p < 0,0001$). Между группой сравнения и контрольной группой существенные различия не найдены.

Анализ ROC-кривой показал, что пороговая концентрация (cut off point) sFlt-1 для различия ПЭ и ХБП — 7715 пг/мл (чувствительность — 97%, специфичность — 96%), а PlGF — 88,15 пг/мл (чувствительность — 90%, специфичность — 100%).

Отношение sFlt-1/PlGF в основной группе было значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе (отно-

сительная кратность увеличена в 25 раз в обоих случаях, $p < 0,0001$). При анализе ROC-кривой найдено пороговое значение отношения sFlt-1/PlGF для различия ПЭ и ХБП, равное 150,25 (чувствительность — 100%, специфичность — 100%). Тем не менее, поскольку нет перекрытия пределов, любое значение между 137,69 и 160,9 может быть в равной степени использовано для дифференциального диагноза двух патологических состояний.

Таким образом, проведенное исследование доказало патогенетические различия ассоциированных с беременностью осложнений при ХБП и ПЭ. При ПЭ их патогенез связан с первичным дефектом плацентации, а причиной изменений, характерных для эндотелиоза гломерул в сочетании с признаками их тромботической микроангиопатии, проявляющейся тромбозом капилляров, является генерализованная эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне свободной циркуляции в материнском кровотоке избыточно-продуцируемой ишемизированной плацентой sFlt-1.

В совокупности эти патологические процессы ухудшают гломерулярную проницаемость капилляров и уменьшают площадь поверхности фильтрации, что приводит к снижению СКФ с нарушением фильтрационной функции почек и появлением протеинурии.

В случае ХБП патогенез происходящих в почках изменений связан с основным заболеванием, при котором концентрации маркеров плацентации значимо не отличаются от таковых при нормально протекающей беременности.

Сравнительная характеристика концентраций биомаркеров в I триместре беременности, их прогностическое значение для преэклампсии. С целью прогнозирования ПЭ и ее клинических форм у пациенток всех групп в сыворотке крови определены концентрации биомаркеров ОПП и ангиогенных факторов в сроки первого пренатального скрининга (I триместр — 10–14 недель) (табл. 2).

В конце I триместра наблюдались статистически значимое (в 3 раза) снижение содержания PlGF в сыворотке

Таблица 2 / Table 2

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациенток в 10–14 недель беременности, Ме (25-й и 75-й перцентили)

Serum concentrations of biomarkers at weeks 10-14 of pregnancy, Me (25th percentile, 75th percentile)

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
PlGF, пг/мл / PlGF, pg/ml	20,5 (15–23)	24,6 (21–29)	58,3 (49–71)	62,5 (51–86)	$p_{1-3} < 0,005$ $p_{1-4} < 0,005$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$
sFlt-1, пг/мл / sFlt-1, pg/ml	1590 (1298–1880)	1420 (1180–1640)	1320 (1260–1520)	1200 (1000–1400)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
sFlt-1/PlGF	77,56 (61,2–83,3)	57,74 (42,3–65,8)	22,32 (18,1–32,1)	28,00 (20,3–31,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,005$ $p_{2-4} < 0,005$

Биомаркеры / Biomarker	Основная группа / Main group (n = 66)		Группа сравнения / Comparison group (n = 32) ₃	Контрольная группа / Control group (n = 40) ₄	P-value
	1-я подгруппа / Subgroup 1 (n = 30) ₁	2-я подгруппа / Subgroup 2 (n = 36) ₂			
S-эндоглин, нг/мл / S-endoglin, ng/ml	7,12 (6,91–7,31)	6,96 (6,71–7,22)	5,62 (5,31–5,93)	5,43 (5,20–5,66)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,005 p ₂₋₄ < 0,005
uKIM-1, пг/мл / uKIM-1, pg/ml	0,63 (0,61–0,64)	0,49 (0,48–0,51)	0,38 (0,37–0,39)	0,23 (0,21–0,24)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	1,28 (1,00–1,56)	0,81 (0,49–1,10)	1,12 (0,83–1,52)	0,69 (0,41–0,83)	p ₁₋₂ < 0,005 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,005 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,005
sNGAL, нг/мл / sNGAL, ng/ml	184,16 (169,10–197,40)	83,31 (69,31–95,42)	68,31 (52,11–84,54)	52,38 (39,11–65,12)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
β2-микроглобулин, нг/мл / β2-microglobulin, ng/ml	2,12 (1,90–2,34)	1,83 (0,43–3,23)	1,61 (0,13–3,15)	1,29 (0,85–1,53)	p ₁₋₂ < 0,005 p ₁₋₃ < 0,005 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05
α1-микроглобулин, нг/мл / α1-microglobulin, ng/ml	3,15 (3,08–3,22)	1,62 (1,58–1,66)	2,70 (2,62–2,78)	1,65 (1,58–1,72)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,05
Подокаликсин в моче, нг/мл / Urinary podocalyxin, ng/ml	37,1 (25,4–48,8)	34,3 (23,5–45,1)	26,5 (21,8–30,2)	17,3 (14,0–20,6)	p ₁₋₃ < 0,05 p ₁₋₄ < 0,005 p ₂₋₃ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,005 p ₃₋₄ < 0,005

крови беременных 1-й группы, повышение в 1,3 раза концентрации ангиогенного фактора sFlt-1 по сравнению с показателями контрольной группы. Соотношение sFlt-1/PLGF у женщин 1-й подгруппы с преимущественным развитием ранней формы ПЭ было увеличено в 3,5 раза в сравнении с таковым у пациенток с ХБП без ПЭ. В этой же подгруппе в I триместре зафиксирован значимый рост уровней маркеров ОПП: sNGAL, uKIM-1, α1- и β2-микроглобулина, подокаликсина и цистатина С. Содержание S-эндоглина имело отклонение от показателей пациенток других групп, однако статистически незначимое.

При анализе зависимости исследуемых маркеров от срока клинической манифестации ПЭ выявлено, что совокупность преобладания ангиогенного компонента (sFlt-1) над проангиогенным (PLGF) и повышенных концентраций маркеров ОПП (uKIM-1, sNGAL, β2- и α1-микроглобулина, подокаликсина мочи) статистически значимо харак-

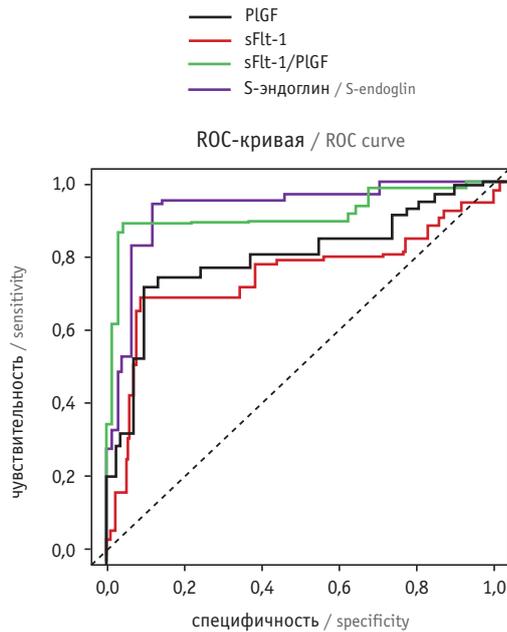
терна при появлении основных симптомов до 34 недель беременности (p < 0,05).

По результату проведенного ROC-анализа (рис. 1, 2) наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает метод определения отношения sFlt-1/PLGF при максимальной точности (94%) и значимости отрицательного прогностического значения (95,4%), что не менее важно при прогнозировании, так как нормальное отношение sFlt-1/PLGF у беременных в 10–14 недель с высокой (95,4%) вероятностью свидетельствует об отсутствии риска ПЭ.

Методы оценки концентрации отдельных ангиогенных факторов (sFlt-1, PLGF, S-эндоглина) на ранних сроках гестации имеют меньшие чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное прогностическое значение по сравнению с определением отношения sFlt-1/PLGF. Поэтому для прогнозирования ПЭ в I триместре беременности рекомендовано использование показателя sFlt-1/PLGF.

Рис. 1. ROC-кривая: ангиогенные факторы (I триместр беременности)

Fig. 1. ROC curve: angiogenic factors (1st trimester of pregnancy)

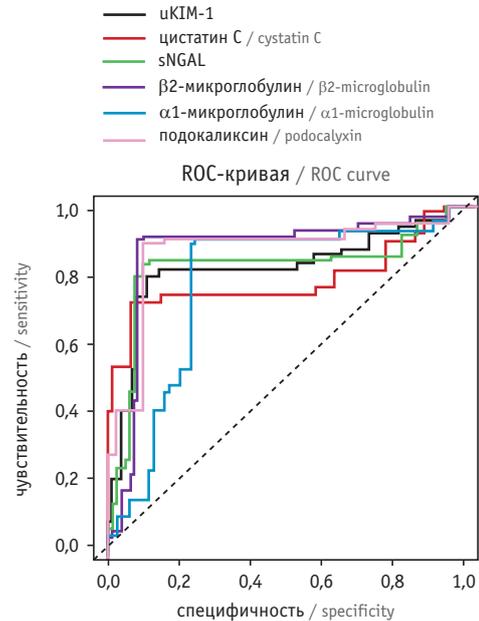


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение $sFlt-1/PlGF \geq 150,25$ может являться дифференциально-диагностическим критерием преэклампсии (ПЭ) у пациенток при наличии АГ и клинически значимой протеинурии. Мы предполагаем, что использование выявленного нами дифференциально-диагностического критерия и определение содержания изучаемых маркеров в периферической крови и моче могут быть эффективными как для диагностики уже развившейся ПЭ, так и для прогноза ее

Рис. 2. ROC-кривая: маркеры острого повреждения почек (I триместр беременности)

Fig. 2. ROC curve: markers of acute renal injury (1st trimester of pregnancy)



возникновения. Это предположение основано на выявлении изменения концентраций изучаемых факторов еще до появления первых клинических признаков заболевания. Многомерный статистический анализ также показал влияние про- и антиангиогенных факторов на клинические проявления ПЭ. Взаимосвязь ангиогенных факторов с основными маркерами острого повреждения почек позволяет нам говорить о роли факторов ангиогенеза в развитии ПЭ и их значении в формировании почечной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 272 с. [Ailamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Pre-eclampsia: theory and practice M.: MEDpress-Inform; 2008. 272 p. (in Russian)]
2. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Возможности профилактики преэклампсии. Современ. проблемы науки и образования. 2017; 2. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. Ways to prevent pre-eclampsia. Modern problems of science and education. 2017; 2. (in Russian)]
3. Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1024 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. Obstetrics and gynecology: clinical guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (in Russian)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26296> (дата обращения — 08.03.2019).
4. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. Нефрология. 2014; 18(4): 25–35. [Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute renal injury. Paper I. Nephrology; 2014; 18(4): 25–35. (in Russian)]
5. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической

- кой болезнью почек. Нефрология. 2019; 23(1): 45–50. [Temirbulatov R.R., Bezhenar V.F., Smirnov A.V. Differential diagnosis of pre-eclampsia in patients with chronic kidney disease. Nephrology. 2019; 23(1): 45–50. (in Russian)]
6. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 15(2): 4–9. [Sidorova I.S. Solved and unsolved problems of pre-eclampsia in Russia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 15(2): 4–9. (in Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20151524-9
7. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Бротичев И.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 72 с. [Adamyanyan L.V., Artyuk N.V., Bashmakova N.V., Belokrinitskaya T.E., Belomestnov S.R., Brotishchev I.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, labor, and postpartum. Pre-eclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (a treatment protocol). M.; 2016. 72 p. (in Russian)]
8. Gunnarsson R., Åkerström B., Hansson S.R., Gram M. Recombinant alpha-1-microglobulin: a potential treatment for preeclampsia. Drug Discov. Today. 2017; 22(4): 736–43. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.12.005

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.05.2020



Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов

В.Е. Радзинский, А.В. Соловьёва, О.А. Кузнецова, Т.В. Смирнова

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных научных публикаций, посвященных прогнозированию и предупреждению основных осложнений беременности, в том числе врожденных пороков развития плода.

Основные положения. Применение фолиевой кислоты в периконцепционном периоде снижает риск первичных и вторичных дефектов нервной трубки плода. Рационально дополнение рациона питания женщины в период подготовки и во время беременности витаминно-минеральными комплексами, имеющими в составе фолиевую кислоту. В настоящее время с целью профилактики дефицита фолиевой кислоты и других витаминов и минералов активно применяют препараты линейки Элевит.

Заключение. Использование витаминно-минеральных комплексов обеспечивает улучшение здоровья женщин, что способствует нормальному течению беременности и рождению здоровых детей.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, беременность, фолаты, эссенциальные микронутриенты, поливитаминный комплекс.

Вклад авторов: Радзинский В.Е. — разработка концепции обзора, поиск публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Соловьёва А.В. — получение данных для обзора, написание текста рукописи; Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. — поиск публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Соловьёва А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35



Preconception Care: Proven Benefits. Essential Micronutrients as Part of Multivitamin Combinations

V.E. Radzinsky, A.V. Soloviova, O.A. Kuznetsova, T.V. Smirnova

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze latest scientific publications about foreseeing and preventing the main complications of pregnancy, including birth defects.

Key Points: Periconceptional folic acid supplementation reduces the risk of primary and secondary fetal neural tube defects. In the preconception period and during pregnancy, combined vitamin-mineral supplements containing folic acid should be added to the woman's diet. Currently, Elevit products are widely used to prevent deficiency of folic acid and other vitamins and minerals.

Conclusion: Combined vitamin-mineral products improve women's health and thus contribute to a normal course of pregnancy and the birth of healthy babies.

Keywords: preconception care, pregnancy, folates, essential micronutrients, combined vitamin-mineral supplement.

Contributions: Dr. V.E. Radzinsky developed the concept of the review, searched for relevant publications, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. A.V. Soloviova collected data for the review and wrote the paper. Dr. O.A. Kuznetsova and Dr. T.V. Smirnova searched for relevant publications.

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

For citation: Radzinsky V.E., Soloviova A.V., Kuznetsova O.A., Smirnova T.V. Preconception Care: Proven Benefits. Essential Micronutrients as Part of Multivitamin Combinations. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 30–35. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35

Главная задача современного акушерства — улучшение основных качественных показателей службы родовспоможения. Это особенно актуально на фоне значитель-

ного изменения возраста первобеременных — за последние 10 лет он увеличился с 26,4 до 30,2 года. «Постарение» беременных привело к снижению индекса здоровья, прирос-

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

Соловьёва Алина Викторовна (автор для переписки) — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4961-4466. ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>; E-mail: av_soloveva@mail.ru

Кузнецова Ольга Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3117-0339. E-mail: koa.15@mail.ru

Смирнова Татьяна Викторовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4015-1119. E-mail: koa.15@mail.ru

ту распространенности генитальных и экстрагенитальных заболеваний и увеличению частоты врожденных пороков развития (ВПР) плода, рождения детей с пороками развития.

Основные осложнения беременности (регистрируются у 58,7–75,3% женщин), как правило, возникают на фоне уже существующих и нередко некомпенсированных экстрагенитальных болезней. Пороки развития плода наиболее часто выявляются в 18–20 недель, прерывания беременности по медицинским показаниям (аборты в поздние сроки) составляют 70–80% и в структуре материнской смертности остаются одной из основных причин.

Ежегодно в РФ рождается около 8–10 тыс. детей (0,5–1% от всех новорожденных) с пороками развития.

Проблема далека от решения, так как прегравидарную подготовку получают около 5% женщин, а дефицит фолатов наблюдается у 70–80% женщин репродуктивного возраста [1].

В данной статье проведен анализ современных научных публикаций, посвященных прогнозированию и предупреждению основных осложнений беременности, в том числе ВПР. Мы использовали международные обзоры за последние 15 лет из баз данных PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane, включавшие исследования серии случаев и регистры, касающиеся различных аспектов предупреждения основных осложнений беременности.

ВПР ЦНС доминируют в структуре причин перинатальной и детской смертности в большинстве стран мира, в том числе в РФ [2]. Рождение ребенка-инвалида представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему [3]. Поэтому профилактика ВПР — крайне важная задача акушера-гинеколога.

По данным ВОЗ, врожденные дефекты регистрируют примерно у 1 из 33 детей, это около 3,2 млн врожденных дефектов, связанных с инвалидностью, и примерно 270 тыс. смертей новорожденных в год [2].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) — группа ВПР ЦНС плода, вызванных нарушениями процесса нейруляции (замыкания нервной трубки) в сроки от 21 до 28 дней после зачатия [4]. Они обусловлены генетическими и негенетическими причинами: нутритивным статусом женщины, воздействием токсических агентов, применением некоторых лекарственных препаратов во время беременности и др.

Факторами риска ДНТ являются также некоторые соматические заболевания, в частности ожирение, СД, заболевания ЖКТ [3, 5, 6].

В мире распространенность ДНТ оценивается в более 300 000 новых случаев в год. Ежегодно регистрируется более 40 000 смертей детей, подростков и взрослых от пороков нервной системы. Около 2,3 млн составляет ежегодный прирост в мире числа инвалидов, заболевания которых связаны с внутриутробными пороками развития [2]. Поэтому первичная профилактика крайне важна — это назначение фолиевой кислоты в околозачаточном периоде.

Хорошо известно, что применение фолиевой кислоты в периконцепционном периоде снижает риск первичных и вторичных ДНТ плода [7]. В США и Канаде, где с 1998 года внедрена фортификация базовых продуктов питания, зарегистрировано уменьшение числа случаев ДНТ на 27% и 46% соответственно [8]. Недостатком метода является сложность контроля получаемой дозы фолиевой кислоты, тем не менее его применяют в 70 странах, однако России в их числе нет.

В РФ регламентируют поступление в организм эссенциальных микронутриентов, в том числе фолиевой кислоты,

у женщин в различные периоды жизни: методические рекомендации ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2008) и «Рекомендуемые нормы лечебного питания (среднесуточных наборов основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации» (2015); Клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность» (2019); «Прегравидарная подготовка: клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины» (2016).

Почему же, несмотря на доказанную пользу именно прекоцепционного использования фолатов, большинство беременных начинают их прием лишь в 7–8 недель (в случае ранней явки), а остальные — и того позже? Ведь, кроме очевидной пользы фолатов в ранние сроки беременности, основной медико-социальный и экономический эффект дает снижение числа младенцев с ДНТ. Не нужно винить врачей: обычно они встречаются с уже беременными пациентками — прекоцепционный этап прошел без их консультирования. Это продолжится до тех пор, пока не будет репродуктивного просвещения в школах, социальной рекламы на телевидении и в других средствах массовой коммуникации. Обращение пациентки на прегравидарном этапе к акушеру-гинекологу поможет максимально использовать реально доказанную возможность снизить число ВПР!

«Фолат» является общим термином для обозначения ряда природных производных водорастворимого витамина B_9 и синтетического соединения фолиевой кислоты, а также синтетического аналога метилфолата, известного под названием метафолин. Фолиевая кислота используется в виде монопрепаратов и в составе витаминно-минеральных комплексов, а также для программ пищевой фортификации (в витаминизированных обогащенных фортификационных продуктах питания) [9].

Фолиевая кислота участвует в нормальном созревании и функционировании плаценты, выполняет протективную роль при беременности в отношении действия тератогенных и повреждающих факторов на плод [10–12]. Поэтому рационально назначение фолатов не только до зачатия, но и во время беременности.

Недостаточность фолатов во время беременности ассоциирована не только с такими неблагоприятными исходами, как пороки развития плода (сердечно-сосудистой, нервной систем, конечностей, органа зрения), но и с невынашиванием беременности, антенатальной гибелью плода, задержкой его роста, презкламписией, преждевременной отслойкой плаценты и преждевременными родами [10, 11, 13].

К фолатному дефициту, помимо недостаточного потребления продуктов с высоким содержанием этого микронутриента [2], приводит прием некоторых лекарственных препаратов, например антиметаболитов фолиевой кислоты (метотрексата), противосудорожных (фенитоина, карбамазепина и др.), антацидов (в т. ч. препаратов кальция, алюминия и магния), антибактериальных препаратов (сульфаниламидов), метформина [4].

При недостатке фолатов нарушается процесс реметилирования гомоцистеина, что приводит к гипергомоцистеинемии. Повышение уровня гомоцистеина в крови способствует развитию дисфункции и повреждению эндотелия сосудов. Это, в свою очередь, увеличивает риск тромбозов,

в том числе в сосудах плаценты, нередко становится звеном патогенеза нарушения инвазии трофобласта, невынашивания, преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержки роста плода [11, 14, 15].

Потребность в фолатах при беременности повышается на 50% [3]. По данным ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», у 77% беременных женщин в РФ имеется дефицит фолатов [16].

Дефицит отдельного микронутриента редко встречается изолированно, обычно он сосуществует в комбинации с дефицитом других микронутриентов. Поэтому рационально дополнение рациона питания женщины витаминно-минеральными комплексами — саплементация. Преимущества применения именно комплексов объясняются тем, что между эссенциальными микронутриентами существуют синергичные взаимодействия на путях метаболизма. В подавляющем большинстве случаев для реализации физиологической функции витамина необходимо участие в этом процессе и других микронутриентов. Так, например, эффекты фолатов реализуются только в комплексе с витаминами B_{12} , B_6 , B_2 , C, PP.

Негативное влияние компонентов на эффективность друг друга во время хранения витаминно-минеральных комплексов или в процессе высвобождения активных компонентов из таблетки фармацевтическая промышленность нивелирует применением различных технологических приемов, таких как микрогранулирование или микрокапсулирование.

Дотация фолатов в периконцепционный период сокращает частоту ДНТ плода на 70% [12], пороков сердца — на 26–40% [7].

В соответствии с рекомендациями клинического протокола «Прегравидарная подготовка» (2016), помимо лечения и компенсации генитальных и экстрагенитальных болезней, полноценного питания, необходим прием фолиевой кислоты до зачатия и в I триместре. Доза фолиевой кислоты определяется в зависимости от степени риска [17]. В группу низкого риска по развитию пороков входят здоровые женщины без очевидных факторов риска.

Им рекомендован прием фолиевой кислоты в дозе как минимум 400 мкг/сут за 12 недель до зачатия и до окончания I триместра беременности. Данному контингенту может быть рекомендован Элевит Планирование и I триместр, в составе которого метафолин — активная форма фолиевой кислоты.

Ряд исследователей показали, что у людей с полиморфизмом генов гемостаза фолатного цикла метафолин является препаратом выбора в связи с его 100%-ной усвояемостью. Помимо 11 витаминов, в составе препарата йод 150 мкг, что актуально для эндемичных по дефициту йода регионов (Тюменской, Свердловской, Челябинской, Московской областей и др.).

В группу умеренного риска относят женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ЖКТ, печени, почек), с ожирением, низкой массой тела, а также имеющих в анамнезе рождение детей с пороками сердца, водянкой головного мозга, конечностей и др. Им рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 0,6–1 мг, например Элевит Пронаталь (содержит 800 мкг фолиевой кислоты).

Если у пары были рождены дети с ДНТ, и мужчине, и женщине рекомендуют прием фолиевой кислоты в дозе до 4–5 мг/сут [17].

В настоящее время с целью профилактики дефицита фолиевой кислоты и других витаминов и минералов активно применяют препараты линейки Элевит (компания «Байер»). Исторически сложилось так, что именно Элевит Пронаталь

стал единственным, изученным в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, чье использование обосновано в соответствии с принципами доказательной медицины [18]. Поэтому, несмотря на обилие витаминно-минеральных комплексов с фолатами, которые не прошли доказательные клинические испытания (они запрещены при беременности), Элевит остается одним из самых потребляемых в мире. В составе Элевит Пронаталь фолиевая кислота (800 мкг), 11 витаминов и железо в дозе 60 мг и витамин D.

Это важно, так как, согласно данным Росстата, в России у 20–40% женщин беременность наступает на фоне железодефицитной анемии, а распространенность железодефицита у женщин репродуктивного возраста достигает 50–60%. Согласно рекомендациям ВОЗ [19], всем менструирующим женщинам и девочкам-подросткам необходимо принимать профилактическую дозу железа (30–60 мг элементарного железа) ежедневно в течение 3 месяцев подряд в году. Кроме того, по мнению экспертов ВОЗ, прием железа и фолиевой кислоты должен быть обязательным за 3 месяца до зачатия и в течение первых 12 недель.

На основании клинических рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса (2013) можно определить наличие дефицита витаминов и минералов у женщины (табл. 1) [20].

Клинические признаки разнообразны и могут быть определены врачом любой специальности, в том числе и акушером-гинекологом.

Ряд исследований также показали, что концентрация гемоглобина в крови — пониженные уровни ферритина и сывороточного железа — взаимосвязаны с полигиповитаминозом и риском осложнений во время беременности и родов [21, 22].

Определение концентрации гемоглобина — простой, широко распространенный и рекомендованный метод диагностики анемии. Для подтверждения дефицита железа можно оценивать содержание сывороточного ферритина как наиболее точный показатель уровня запасов железа [23]. Анемия во время беременности повышает риск преждевременных родов, рождения маловесных детей, материнской и неонатальной смертности, гнойно-септических осложнений и кровотечений после родов [24]. Дотация железа рекомендуется препаратами железа или назначением витаминно-минеральных комплексов, содержащих железо.

Систематический обзор 2019 года показал, что мультивитаминные добавки с железом и фолатами в сравнении с препаратами железа с/без фолатов имеют значительно большую эффективность в снижении частоты сверхранных преждевременных родов и задержки роста плода [15].

Как избыточный, так и недостаточный ИМТ до и во время беременности также ассоциирован с полигиповитаминозом (жирорастворимых витаминов D, A, E и других витаминов и минералов) [22, 25]. Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2019), беременные пациентки с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составляют группу высокого риска таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш, гестационный СД, преэклампсия и гипертензивные расстройства, преждевременные роды, оперативное родоразрешение, антенатальная и интранатальная гибель плода. Беременные с ИМТ $\leq 18,5$ кг/м² составляют группу высокого риска задержки роста плода [26].

Преимущество поливитаминного комплекса Элевит Пронаталь заключается в том, что это единственный препарат с доказанной эффективностью в профилактике возник-

Клинические проявления недостаточности витаминов и микроэлементов у человека [20]
Clinical manifestations of vitamin and microelement deficiency in humans [20]

Клинические проявления / Clinical manifestation	Недостаточность микронутриентов / Deficient micronutrients	
	витамины / vitamins	макро- и микроэлементы / macro- and microelements
Бледность кожи и слизистых / Pale skin and mucosal membranes	C, B ₁₂ , PP, ФК / folic acid, биотин / biotin, A	Fe, Zn
Сухость кожи / Dry skin	C, B ₆ , биотин / biotin, A	Fe, Si
Себорейное шелушение кожи / Seborrheic skin exfoliation	B ₂ , B ₆ , биотин / biotin, A	Zn, Mn
Кожные высыпания (угри, фурункулы) / Skin lesions (acne, furuncles)	B ₆ , PP, A	Fe
Склонность к геморрагиям / Easy bleeding	C, E, K	Cu
Проблемы с волосами (сухость, тусклость, выпадение, сечение, перхоть) / Hair problems (dry, dull, loss, split ends, dandruff)	B ₆ , биотин / biotin, A	Fe, Zn, Mn, Si
Конъюнктивит / Conjunctivitis	B ₂ , B ₆ , A	–
Светобоязнь, нарушение сумеречного зрения / Photophobia, night blindness	A, B ₂	–
Хейлоз / Cheilosis	B ₂ , B ₆ , PP	Zn
Ангулярный стоматит / Angular stomatitis	B ₂ , B ₆	Fe
Гипертрофия сосочков языка / Hypertrophy of tongue papillae	B ₂ , B ₆ , PP	–
Глоссит / Glossitis	B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , PP, биотин / biotin, ФК / folic acid	–
«Географический» язык / Geographic tongue	B ₂ , B ₆ , PP, биотин / biotin	–
Диспепсические расстройства, диарея, нарушение моторики кишечника / Dyspeptic disorders, diarrhea, impaired intestinal motility	B ₁₂ , PP, ФК / folic acid, A	Mg, Fe, Zn, Mn, Co
Снижение аппетита / Decreased appetite	A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , биотин / biotin	Mn
Тошнота / Nausea	B ₁ , B ₆	Mg, Fe, Mn
Парестезии и параличи / Paresthesia and paralyses	B ₁ , B ₁₂	Ca, Mg, K, I
Периферические полиневриты / Peripheral polyneuritis	B ₁ , B ₆	Co, Mo
Микроцитарная гипохромная анемия / Microcytic hypochromic anemia	B ₆ , B ₁₂ , ФК / folic acid	Fe, Zn, Ni, Co, Mo
Высокая восприимчивость к инфекциям / High susceptibility to infection	C, A	Fe, Zn, I
Повышенная утомляемость, слабость, снижение работоспособности / Fatigue, weakness, impairment of ability to work	C, B ₁ , B ₂ , B ₁₂ , A, E	Fe, Mg, K, I, Si
Раздражительность, беспокойство, повышенная возбудимость / Irritability, anxiety, jitteriness	C, B ₁ , B ₆ , B ₁₂ , PP, биотин / biotin	Ca, Fe, Mg, I, Cr, Mo, Si
Бессонница / Insomnia	B ₆ , PP	–
Судороги / Convulsion	B ₆	Ca, Mg

новения врожденных дефектов. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 5500 беременных частота врожденных пороков в группе принимавших препарат составила 20,6 на 1000 беременностей, а в контрольной — 40,6 на 1000 [27].

Женщинам групп низкого риска возникновения ВПР может быть рекомендован Элевит Планирование и I триместр.

Беременным женщинам во II и III триместрах может быть рекомендован Элевит 2 (табл. 2).

Для профилактики ВПР, перинатальных осложнений и поддержки в период грудного вскармливания назначают препараты из линейки Элевит, состав которых адаптирован к потребностям женщин на разных этапах планирования и течения беременности, в зависимости от состояния здо-

ровья женщины (наличия или отсутствия экстрагенитальных заболеваний и др.).

Мультивитаминный комплекс Элевит 2 и 3 триместр дополнен двумя незаменимыми ω3-полиненасыщенными жирными кислотами. Они оказывают положительное влияние на течение беременности: нормализуют АД [28], играют важную роль в развитии ЦНС у плода [29], предупреждают когнитивные расстройства и послеродовую депрессию в послеродовом периоде [30].

Результаты метаанализа (2018) 26 рандомизированных контролируемых исследований применения ω3-полиненасыщенных жирных кислот с участием 10 304 женщин показали снижение частоты преждевременных родов (в срок < 37 недель) (13,4% против 11,9%; OR = 0,89,

Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих беременность, беременных и кормящих женщин

A differentiated approach to micronutrient supplementation in women planning pregnancy and pregnant and lactating women

Группы женщин / Group of women	Планирование и I триместр / Preconception period and trimester I	II триместр и III триместр / Trimesters II and III	Кормление / Breastfeeding
Женщины с низким риском врожденных пороков развития плода, гиповитаминозов (возраст до 35 лет, ИМТ < 30 кг/м ² , гемоглобин ≥ 120 г/л) / Women at low risk for fetal birth defects and vitamin deficiencies (age < 35, BMI < 30 kg/m ² , hemoglobin ≥ 120 g/L)	Фолиевая кислота, йод, кальций в составе специализированных витаминно-минеральных комплексов, адаптированных для планирующих беременность и беременных без выраженного риска гиповитаминоза (например, Элевит Планирование и I триместр, Элевит 2 и 3 триместр, Элевит Кормление) / Folic acid, iodine, calcium in specialized vitamin-mineral supplements tailored for women planning pregnancy and pregnant women at low risk for vitamin deficiency (e.g. Elevit Planning and First Trimester, Elevit Pronatal, Elevit Breastfeeding)		
Женщины с высоким риском пороков развития плода, гиповитаминозов (возраст старше 35 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м ² , гемоглобин < 120 г/л, наличие сопутствующих заболеваний) / Women at high risk for fetal birth defects and vitamin deficiencies (age > 35, BMI ≥ 30 kg/m ² , hemoglobin < 120 g/L, concomitant disorders)	Витаминно-минеральный комплекс, содержащий усиленные дозы витамина D, фолиевой кислоты, железа; при необходимости возможна дополнительная дотация монопрепаратов микронутриентов до достижения необходимых доз (например, Элевит Пронаталь, Элевит Кормление) / Combined vitamin-mineral supplement with fortified doses of vitamin D, folic acid, and iron; if necessary, additional single micronutrient supplements to achieve required doses (e.g., Elevit Pronatal, Elevit Breastfeeding)		

95%-ный ДИ: 0,81–0,97) и ранних преждевременных родов (в срок < 34 недель) (4,6% против 2,7%; ОР = 0,58, 95%-ный ДИ: 0,44–0,77). Десять рандомизированных контролируемых исследований применения у беременных ω3-полиненасыщенных жирных кислот с участием 7416 родильниц свидетельствуют об уменьшении риска перинатальной смертности и частоты госпитализаций новорожденных. Отмечено также снижение частоты рождения детей с низкой массой тела [31].

У женщин, принимавших полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3), преэклампсия реже осложняла течение беременности [31].

После родов рекомендуется принимать Элевит Кормление с целью недопущения формирования дефицита на фоне повышенной потребности в период грудного вскармливания. В составе препарата фолиевая кислота 200 мкг (доза, необходимая для образования эритроцитов) [32], что, несомненно, важно после перенесенной в родах кровопотери.

В состав витаминно-минерального комплекса также входят ω3-полиненасыщенные жирные кислоты, благоприятно влияющие на развитие когнитивных способностей младенца [33]. В состав препарата входит и йод 150 мкг — это немаловажно для младенца, так как изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению и реабилитации в дальнейшем [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью предотвращения осложнений беременности и профилактики врожденных пороков развития очень важны оценка состояния здоровья, коррекция отклонений и популяционная нутритивная поддержка до зачатия у обоих супругов. Использование витаминно-минеральных комплексов обеспечивает улучшение здоровья женщины, что способствует нормальному течению беременности и рождению здоровых детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Darnton-Hill I., Mkpuru U.C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients*. 2015; 7(3): 1744–68. DOI: 10.3390/nu7031744
- World Health Organization. Congenital anomalies [accessed August 15, 2014].
- Flores A.L., Vellozzi C., Valencia D., Sniezek J. Global burden of neural tube defects, risk factors, and prevention. *Ind. J. Commun. Health*. 2014; 26(suppl.1): S3–5.
- Agopian A.J., Tinker S.C., Lupo P.J., Canfield M.A., Mitchell L.E.; National Birth Defects Prevention Study. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol*. 2013; 97(1): 42–6. DOI: 10.1002/bdra.23100
- Cordero A.M., Crider K.S., Rogers L.M., Cannon M.J., Berry R.J. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(15): 421–3.
- McKeating A., Farren M., Cawley S., Daly N., McCartney D., Turner M.J. Maternal folic acid supplementation trends 2009–2013. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2015; 94(7): 727–33. DOI: 10.1111/aogs.12656
- Stamm R.A., Houghton L.A. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients*. 2013; 5(10): 3920–47. DOI: 10.3390/nu5103920
- Rosenthal J., Casas J., Taren D., Alverson C.J., Flores A., Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr*. 2014; 17(3): 537–50. DOI: 10.1017/S1368980013000256
- Hovdenak N., Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2012; 164(2): 127–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.06.020
- Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine — a new risk factor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2001; 95(2): 206–12. DOI: 10.1016/s0301-2115(00)00492-9
- Singh M.D., Thomas P., Owens J., Hague W., Fenech M. Potential role of folate in pre-eclampsia. *Nutr. Rev*. 2015; 73(10): 694–722. DOI: 10.1093/nutrit/nuv028

12. Lu W.P., Lu M.S., Li Z.H., Zhang C.X. Effects of multimicronutrient supplementation during pregnancy on postnatal growth of children under 5 years of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88496. DOI: 10.1371/journal.pone.0088496
13. Fekete K., Berti C., Trovato M., Lohner S., Dullemeijer C., Souverein O.W. et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition J*. 2012; 11: 75. DOI: 10.1186/1475-2891-11-75
14. Irwin R.E., Pentieva K., Cassidy T., Lees-Murdock D.J., McLaughlin M., Prasad G. et al. The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development. *Epigenomics*. 2016; 8(6): 863–79. DOI: 10.2217/epi-2016-0003
15. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3(3): CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6
16. Громова О.А. Доказательная медицина и витаминотерапия при беременности: реплики за и против. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2011; 3(6): 38–44. [Gromova O.A. Evidence-based medicine and vitamin therapy during pregnancy: Pros and Cons. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility*. 2011; 3(6): 38–44. (in Russian)]
17. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В., Дикке Г.Б., Иловайская И.А., Курмачёва Н.А. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала *Status Praesens*; 2016. 80 с. [Radzinsky V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V., Dikke G.B., Ilovaiskaya I.A., Kurmacheva N.A. et al. Preconception care: A clinical protocol. M: Publishing House of *Status Praesens*; 2016. 80 p. (in Russian)]
18. Czeizel A.E., Dudás I., Paput L., Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann. Nutr. Metab.* 2011; 58(4): 263–71. DOI: 10.1159/00033077
19. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. 33 p.
20. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушенного пищевого статуса. М.; 2013. URL: www.dietology-ion.ru (дата обращения — 30.03.2020). [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nutritional disorders. M, 2013, URL: www.dietology-ion.ru (Accessed March 30, 2020). (in Russian)]
21. Smith E.M., Alvarez J.A., Martin G.S., Zughair S.M., Ziegler T.R., Tangpricha V. Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort. *Br. J. Nutr.* 2015; 113(11): 1732–40. DOI: 10.1017/S0007114515000999
22. Goetz L.G., Vaggia C. The ecology of anemia: anemia prevalence and correlated factors in adult indigenous women in Argentina: GOETZ and VALEGGIA. *Am. J. Hum. Biol.* 2017; 29(3): e22947. DOI: 10.1002/ajhb.22947
23. Железодефицитная анемия. Клинический протокол, 2017. URL: <https://diseases.medelement.com/> (дата обращения — 15.04.2020). [Iron deficiency anemia. Clinical protocol, 2017. URL: <https://diseases.medelement.com/> (Accessed April 15, 2020). (in Russian)]
24. International Anemia Consultative Group. Report of the 2001 International Anemia Consultative Group Symposium. Why is iron important and what to do about it: a new perspective. Washington, DC: INACG Secretariat; 2002: 1–50.
25. Thomas-Valdés S., Tostes M. das G.V., Anunciação P.C., da Silva B.P., Sant’Ana H.M.P. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017; 57(15): 3332–43. DOI: 10.1080/10408398.2015.1117413
26. Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Романов А.Ю., Волочаева М.В., Филиппов О.С. и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2019. 89 с. [Dolgushina N.V., Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Romanov A.Yu., Volochaeva M.V., Filippov O.S. et al. Normal pregnancy. Clinical guidelines. M.: 2019. 89 p. (in Russian)]
27. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(suppl.2): S22–33. DOI: 10.1159/000371618
28. Miller P.E., Van Elswyk M., Alexander D.D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(7): 885–96. DOI: 10.1093/ajh/hpu024
29. Escolano-Margarit M.V., Ramos R., Beyer J., Csábi G., Parrilla-Roure M., Cruz F. et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J. Nutr.* 2011; 141(6): 1216–23. DOI: 10.3945/jn.110.129635
30. Hsu M.-C., Tung C.-Y., Chen H.-E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: putative mechanism and recommendation. *J. Affect. Disord.* 2018; 238: 47–61. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.018
31. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., Shepherd E., Olsen S.F., Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11(11): CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3
32. Akinlaja O. Hematinics — still a necessity in pregnancy. *Gynaecol. Perinatol.* 2017; 1(1): 98–9.
33. Campoy C., Escolano-Margarit M.V., Ramos R., Parrilla-Roure M., Csábi G., Beyer J. et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(suppl.6): S1880–8. DOI: 10.3945/ajcn.110.001107
34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Шатнюк Л.Н. и др. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России: национальный доклад. М.; 2006. 124 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platunova N.M., Abdulkhabirova F.M., Shatnyuk L.N. et al. The iodine deficiency threat to the health and development of Russian children: A national report. M.: 2006. 124 p. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 08.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 11.07.2020



Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами

М.С. Селихова¹, Н.В. Абабекян^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Волгоград

² ГУЗ «Клиническая больница № 5»; Россия, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность вагинальных суппозиториев Депантол в лечении бактериального вагиноза (БВ) у беременных перед родами, а также изучить частоту и структуру родового травматизма у этих женщин.

Дизайн: наблюдательное исследование, включающее ретроспективную и проспективную часть.

Материалы и методы. Обследованы 87 беременных женщин с верифицированным диагнозом БВ при сроке беременности 34–37 недель. Беременные, поступавшие в стационар, обследовались в соответствии со стандартами, в частности проводилась микроскопия влагалищного мазка. Участникам назначался препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Результаты. После лечения выделения из половых путей сохранились только у 5 беременных. Неприятный запах, зуд, жжение, дискомфорт во влагалище не отмечала ни одна пациентка. По данным pH-метрии, лишь у 2 женщин при повторном исследовании сохранился pH \geq 4,5. Повторно признаки БВ в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружили у 6 (7,1%) беременных. Ни у одной из пациенток не отмечены нежелательные явления.

Анализ историй родов участниц исследования показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий значительно не снизилось по сравнению с таковым в общей популяции. Однако следует отметить отсутствие тяжелых травм мягких тканей родовых путей у женщин, получавших Депантол перед родами, таких как разрыв шейки матки 3-й степени, гематома влагалища, разрыв промежности 3-й степени.

Заключение. Входящий в состав препарата декспантенол, способствующий нормализации влагалищного биотопа и восстановлению защитного барьера слизистой, а также снижению частоты травм мягких тканей родового канала, обеспечивает преимущества данного препарата перед другими средствами, используемыми для лечения БВ у беременных. Депантол может быть рекомендован для терапии БВ у беременных перед родами и для широкого использования в практической работе врача акушера-гинеколога.

Ключевые слова: беременность, третий триместр, бактериальный вагиноз, родовый травматизм, Депантол.

Вклад авторов: Селихова М.С. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и утверждение текста рукописи; Абабекян Н.В. — получение и анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Селихова М.С., Абабекян Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-36-39



Optimal Treatment of Bacterial Vaginosis before Delivery

M.S. Selikhova¹, N.V. Ababekyan^{1, 2}

¹ Volgograd State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russian Federation 400131

² Clinical Hospital No. 5 (a State Healthcare Institution); 2 Pelshe St., Volgograd, Russian Federation 400009

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy and safety of Depanthol vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis before delivery and evaluate the frequency and types of maternal trauma during delivery in these women.

Study Design: This was an observational retrospective and prospective study.

Materials and Methods: Eighty-seven pregnant women with a verified diagnosis of bacterial vaginosis were examined at weeks 34–37 of gestation. All the women were admitted to hospital and underwent an examination in accordance with current standards, including microscopy of the vaginal secretions. All the participants were given one Depanthol vaginal suppository twice daily for 10 days.

Study Results: After treatment, genital discharge remained only in five women. None of the patients reported vaginal malodor, itching, burning, or vaginal discomfort. Repeat pH measurement showed that only two women had pH \geq 4.5. Follow-up microscopy of vaginal discharge, performed after treatment, again showed signs of bacterial vaginosis (clue cells) in six (7.1%) women. None of the patients experienced adverse events.

Analysis of the labor and delivery histories of the study participants demonstrated that the number of cases of cervical rupture and episiotomy did not significantly decrease compared to the general population. Of note, women who received Depanthol prior to delivery did not have severe trauma to soft tissue in the birth canal, such as grade 3 cervical rupture, vaginal hematoma, or grade 3 perineal laceration.

Conclusion: Dexpanthenol, a component of Depanthol that contributes to normalizing vaginal microbiota and restoring the mucosal protective barrier, as well as to reducing the frequency of trauma to soft tissue in the birth canal, gives Depanthol advantages over other

Селихова Марина Сергеевна (автор для переписки) — профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: selichovamarina@yandex.ru
Абабекян Нонна Вачаговна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГУЗ «КБ № 5» г. Волгограда. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: nonnasar@list.ru

medications used to treat bacterial vaginosis during pregnancy. Depanthal is the medication of choice for treating bacterial vaginosis before delivery, and may be recommended for wide use in obstetrical/gynecological practice.

Keywords: pregnancy, third trimester, bacterial vaginosis, maternal trauma during delivery, Depanthal.

Contributions: Dr. M.S. Selikhova was responsible for designing the study, reviewing relevant publications, and writing and approving the final manuscript. Dr. N.V. Ababekyan collected and analyzed data.

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

For citation: Selikhova M.S., Ababekyan N.V. Optimal Treatment of Bacterial Vaginosis before Delivery. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 36–39. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-36-39

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бактериальный вагиноз (БВ) рассматривается как полимикробный клинический синдром, при котором нарушается биотоп влагалища без признаков воспаления [1]. Несмотря на тот факт, что в МКБ-10 такого диагноза нет (это состояние шифруется как N89 «Другие невоспалительные болезни влагалища»), согласно данным статистики, БВ — одно из самых распространенных заболеваний влагалища, которое встречается в популяции женщин у 16–65%, при патологических белях — у 87% [1–3]. Частота БВ у беременных, по данным отечественных авторов, составляет 15–37% [1], а зарубежные исследователи указывают 20–30% [4].

Результаты австрийского метаанализа, объединившего 32 исследования, в которые включены 30 518 беременных женщин, доказали, что нарушение микрофлоры влагалища ассоциировано с риском позднего выкидыша (ОР = 6,32; 95%-ный ДИ: 3,65–10,94), преждевременных родов (ОР = 2,16; 95%-ный ДИ: 1,56–3,00), воспалительных осложнений после родов (ОР = 2,53; 95%-ный ДИ: 1,26–5,08) [5]. Кроме того, нарушения микробиоценоза влагалища в третьем триместре беременности являются одним из основных факторов риска травм мягких тканей родовых путей матери [6].

В соответствии с клиническими рекомендациями РООГ [1], в лечении БВ нуждаются все женщины при наличии лабораторного подтверждения диагноза. У беременных даже при отсутствии жалоб и клинических симптомов БВ необходимо проводить обследование при наличии в анамнезе двух эпизодов потери беременности в ранние сроки, поздних выкидышей, преждевременных родов.

В арсенале врача в настоящее время имеется большой выбор лекарственных средств, показанных для лечения БВ, в том числе метронидазол, который значится первым препаратом в зарубежных рекомендациях [7]. С учетом полимикробного характера БВ практикующие гинекологи часто отдают предпочтение комбинированным препаратам, включающим не только антибактериальный компонент, но и антимикотик, а также нередко глюкокортикоид. Однако далеко не все из них имеют в инструкции показание к применению «бактериальный вагиноз», а метронидазол при беременности в России разрешено использовать только со второго триместра.

В то же время в России собрана достаточная доказательная база по применению антисептиков для лечения БВ благодаря их широкому спектру действия и минимальным побочным эффектам. Так, Е.Ф. Кира и соавт. (2012) указывают на сопоставимую эффективность хлоргексидина, метронидазола и клиндамицина [8, 9]. На наш взгляд, перспективным в лечении БВ у беременных женщин в третьем триместре может быть препарат Депаптал в форме вагинальных свечей, который в своем составе имеет антисептик широкого спектра действия хлоргексидин.

Заслуживают внимания результаты исследования *in vitro* А.М. Савичевой и соавт., в котором хлоргексидин в составе вагинальных суппозитория Депаптал показал высо-

кую (100%) активность в отношении основных возбудителей вагинальных инфекций: грамположительных и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, анаэробных бактерий, ассоциированных с БВ, — *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, который проявляет высокую резистентность к метронидазолу [10].

Примечательно, что такую же высокую противомикробную активность хлоргексидин сохранял и при десятикратном разведении (1 : 10). Это имеет большое практическое значение, так как разведение 1 : 10 в лабораторных условиях максимально приближено к условиям *in vivo*, моделирует естественную ситуацию, возникающую при интравагинальном применении лекарственного препарата [10].

Среди исследований последних лет следует отметить многоцентровое открытое неинтервенционное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 200 пациенток (100 беременных в сроке до 27 недель и 100 небеременных) в возрасте 18–45 лет с острым вагинитом неспецифической и смешанной этиологии, получавших местную двухэтапную терапию: на 1-м этапе — свечи Депаптал, комбинированное средство с антисептическим, регенерирующим и метаболическим действием (хлоргексидин + декспантенол) в течение 7 дней, на 2-м этапе — вагинальные суппозитории молочной кислоты (Фемилекс) в течение 10 дней. В результате были отмечены высокие клинико-лабораторная эффективность (свыше 91%) и комплаентность к лечению, стойкий нормоценоз был достигнут у более 90% пациенток. В исследовании показана возможность снижения риска рецидивов вагинита: в течение 2 месяцев после окончания двухэтапной терапии, частота рецидивов не превышала 3%, причем как у беременных, так и у небеременных пациенток [11].

Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что Депаптал не нарушает функциональную активность лактобацилл, а это принципиально важно в лечении БВ, поэтому одним из показаний к применению данного препарата является БВ. Согласно инструкции, препарат Депаптал разрешен к использованию во время беременности на всех сроках и в период грудного вскармливания.

От других антисептиков Депаптал выгодно отличается наличием в своем составе второго компонента — декспантенола, обладающего способностью стимулировать регенерацию слизистых оболочек, нормализовать клеточный метаболизм, ускорять митоз и увеличивать прочность коллагеновых волокон.

В последние годы все большее внимание исследователей приковано к поиску методов подготовки к родам с целью профилактики и снижения частоты родового травматизма, в том числе травм мягких тканей родовых путей [12]. Положительным фактором при местном применении декспантенола является то, что он быстро абсорбируется и превращается в пантотеновую кислоту, которая способствует увлажнению эпителия и необходима для поддержания

его физиологической функции [13]. Сочетание нескольких возможностей: нормализации микробиоценоза влагалища, увлажнения слизистой влагалища и восстановления ее защитного барьера [14], укрепления коллагеновых волокон мягких тканей родового канала — позволяет предположить перспективность Депантола для нормализации биоценоза влагалища перед родами.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность вагинальных суппозиториев Депантол в лечении БВ у беременных перед родами, а также изучить частоту и структуру родового травматизма у этих женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с апреля по октябрь 2019 года на кафедре акушерства и гинекологии Волгоградского государственного медицинского университета проведено наблюдательное исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность вагинальных суппозиториев Депантол в лечении БВ у беременных, включавшее ретроспективную часть для оценки частоты травм мягких тканей родовых путей в популяции родивших женщин, и проспективную часть.

Для достижения поставленной цели обследованы 87 беременных женщин с верифицированным диагнозом БВ при сроке беременности 34–37 недель. Большинство участниц (64 (73,6%) женщины) находились под наблюдением врача женской консультации, а 23 (26,4%) пациентки обследовались в условиях родильного стационара.

Показаниями к госпитализации были гестационная АГ, угроза преждевременных родов, холестаз беременных, крупный плод, рубец на матке после 1–2 операций кесарева сечения, состояние после ЭКО, двойня.

Все беременные, поступавшие в стационар, обследовались в соответствии со стандартами, в частности всем проводилась микроскопия влагалищного мазка. Показаниями для микроскопического исследования влагалищного содержимого у амбулаторных пациенток стали жалобы или осложненный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши, преждевременные роды).

Для постановки диагноза БВ применяли критерии Амсея: наличие гомогенных светлых выделений из половых путей, pH влагалищного содержимого $\geq 4,5$, обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток.

Критерии включения: беременность 34–37 недель, диагностированный БВ по трем критериям Амсея, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: сроки беременности менее 34 или более 37 недель, выявленные по результатам микроскопии влагалищного мазка ИППП, признаки острого воспалительного процесса влагалища, отказ женщины от участия в исследовании.

Всем беременным с целью лечения БВ назначался препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинических и лабораторных показателей после окончания курса. Безопасность препарата оценивалась на основании данных о наличии и выраженности нежелательных реакций у пациенток в процессе и после лечения, а также о состоянии новорожденных в неонатальном периоде из историй развития новорожденных.

Характер родового травматизма, в том числе травм мягких тканей родового канала, определяли по данным историй родов пациенток, входивших в группу исследования.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 12.0. Все используемые в работе методы были стандартизированы в рамках GCP (Международный стандарт этических норм и качества научных исследований) и выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных колебался от 21 года до 39 лет и составил в среднем $29,1 \pm 6,4$ года. Первые роды предстояли 40 (45,9%) женщинам, 47 (54,1%) были повторнобеременными.

Из всех пациенток не имели гинекологических заболеваний в анамнезе только 37 (42,5%).

Обращало на себя внимание то, что у большинства повторнобеременных в анамнезе были только одни роды, двое родов — у 8, трое и четверо родов имели по 1 женщине. В то же время у каждой десятой (9,2%) обследованной в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности, у 4 (4,6%) — два выкидыша, у 5 (5,7%) — преждевременные роды. Медицинские аборт были в анамнезе 38 (43,7%) участниц. Бесплодием ранее страдали 4 пациентки, у 2 из них беременность наступила в программе ЭКО.

Большинство пациенток ($n = 63, 72,4\%$) предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, а также зуд, жжение и дискомфорт во влагалище. Однако каждая третья беременная женщина ($n = 24, 27,6\%$) жалоб не предъявляла, и БВ был выявлен по данным гинекологического осмотра и микроскопии влагалищного мазка.

Такие проявления, как обильные выделения с неприятным запахом, отметили 52 (59,8%) женщины, дискомфорт во влагалище — 9 (10,3%), зуд во влагалище — 5 (5,7%), жжение во влагалище — 2 (2,3%). Несмотря на тот факт, что зуд и жжение во влагалище не являются характерными проявлениями БВ, у этих пациенток не выявлены при осмотре воспалительные изменения стенки влагалища, во влагалищном мазке количество лейкоцитов было менее 10 и обнаружены ключевые клетки, что позволило нам включить их в группу исследования. Впервые за беременность БВ диагностирован у 59 (67,8%) участниц.

После проведенного лечения повторно проводились оценка клинических проявлений заболевания, определение pH и исследование влагалищного мазка. На этом этапе из исследования выбыли 2 пациентки, у которых произошли преждевременные роды в сроках 35 и 36 недель беременности, в связи с чем курс терапии был окончен досрочно.

После лечения выделения из половых путей сохранились у 5 (5,9%) беременных. Неприятный запах, зуд, жжение во влагалище не отмечала ни одна пациентка. Дискомфорт во влагалище также отсутствовал в 100% случаев.

Результаты pH-метрии свидетельствовали о восстановлении физиологических показателей у подавляющего большинства обследованных женщин, лишь у 2 (2,4%) беременных при повторном исследовании сохранился $\text{pH} \geq 4,5$. Повторно признаки БВ в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружили у 6 (7,1%) беременных.

Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не отмечены нежелательные явления, поэтому ни одна из них не прервала курс лечения.

На втором этапе исследования проводилась оценка исходов беременности для матери и новорожденного по данным документации родильного стационара. Случаев перинатальной смертности и манифестной инфекции у новорожденных не было.

Родоразрешены путем кесарева сечения 24 (28,2%) беременные. Показаниями к операции стали клинически узкий таз, прогрессирующая гипоксия плода, дискоординированная родовая деятельность, ножное предлежание плода, ЭКО. Таким образом, характер родового травматизма возможно было оценить у 61 пациентки.

Полученные данные мы сопоставили с результатами ретроспективного анализа всех историй родов по данным трех родильных стационаров г. Волгограда, которые указывают на то, что каждые третьи роды (33%) сопровождаются разрывом стенок влагалища или половых губ, частота разрывов шейки матки составила 9,2%, разрывов промежности — 7,1%, эпизиотомий — 19,8%.

Анализ историй родов пациенток, включенных в исследование, показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий значимо не снизилось. Частота разрывов стенок влагалища составила 27,3% у участниц обследованной группы, что на 5,7% меньше, чем в среднем в популяции. У 5 (8,2%) пациенток были разрывы промежности.

Следует отметить отсутствие тяжелых травм мягких тканей родовых путей у женщин, получавших Депантол перед родами, таких как разрыв шейки матки 3-й степени, гематома влагалища, разрыв промежности 3-й степени, которые исключают родоразрешение через естественные родовые пути при последующих родах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тенденции к снижению распространенности и тяжести

травм мягких тканей родового канала, однако для уточнения эффективности использования препарата Депантол с целью снижения родового травматизма у беременных с БВ перед родами, необходимы рандомизированные сравнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного клинического наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Депантол в лечении бактериального вагиноза (БВ) у беременных перед родами, что полностью коррелирует с результатами изучения противомикробного спектра действия препарата *in vitro* (А.М. Савичева).

В ходе нашего исследования отмечено отсутствие нежелательных явлений, а также хорошая переносимость препарата. Депантол безопасен для плода, разрешен к использованию при беременности на любых сроках.

Входящий в состав препарата декспантенол, способствующий нормализации влагалищного биоценоза и восстановлению защитного барьера слизистой, а также снижению частоты травм мягких тканей родового канала, обеспечивает преимущества данного препарата перед другими средствами, используемыми для лечения БВ у беременных.

Депантол является препаратом выбора для терапии БВ у беременных перед родами и может быть рекомендован к широкому применению в практической работе врача акушера-гинеколога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполыхина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ; 2019. 56 с. [Prilepская V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bairamova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by abnormal genital-tract discharge in women. M.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2019. 56 p. (in Russian)]
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012. 472 с. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: Medical Informational Agency (MIA); 2012. 472 p. (in Russian)]
3. Довлетханова Э.Р. Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза. Эффективная фармакотерапия. 2015; 3(25): 48–51. [Dovletkhanova E.R. Modern therapeutic approaches in treatment of genital infections and bacterial vaginosis. Effective Pharmacotherapy. 3(25): 48–51. (in Russian)]
4. Ziyadi S., Homayouni A., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Bastani P. Probiotics and usage in bacterial vaginosis. In: Watson R.R., Preedy V.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Bioactive foods in health promotion. Academic Press; 2016: 655–9. DOI: 10.1016/B978-0-12-802189-7.00049-6
5. Subtil D., Brabant G., Tilloy E. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018; 392(10160): 2171–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9
6. Селихова М.С., Белан Э.Б., Котовская М.В., Кадыков А.М., Шатилова Ю.А., Давыдова Н.В. Оптимизация ведения рожениц с родовым травматизмом. Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 63–6. [Selikhova M.S., Belan E.B., Kotovskaya M.V., Kadykov A.M., Shatilova Yu.A., Davydova N.V. Optimization of postpartum management in puerperas with labor trauma. Obstetrics and Gynecology. 2011; 7-2: 63–6. (in Russian)]
7. Хрянин А.А. Бактериальный вагиноз: в ногу со временем. Status Praesens. 2017; 1(37): 53–65. [Khryanin A.A. Bacterial vaginosis: latest insights. Status Praesens. 2017; 1(37): 53–65. (in Russian)]
8. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 123–9. [Kira E.F., Gamirova E.V., Gaitukieva R.A., Belyakina I.V. Results of a randomized efficacy and safety study of chlorhexidine and metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2010; 6: 123–9. (in Russian)]

9. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2012; 7: 59–67. [Kira E.F., Prilepская V.N., Kostava M.N., Gamirova E.V., Dovletkhanova E.R., Dushkina E.A. et al. Current approaches to choosing a topical agent for treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2012; 7: 60–7. (in Russian)]
10. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалено К.В. Исследование чувствительности *Streptococcus agalactiae*, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата «Депантол». Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 6: 96–100. [Savicheva A.M., Spasibova E.V., Shalepo K.V. Investigation of the sensitivity of *Streptococcus agalactiae* isolated from the urogenital tract to the active substances included in the composition of Depantol. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2017; 6: 96–100. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717696-100
11. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 150–8. [Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Tulupova M.S., Pestrikova T.Yu., Yarmolinskaya M.I. et al. Results of a multicenter observational study: therapy for acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-aged patients. Obstetrics and Gynecology. 2019; 8: 150–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.8
12. Селихова М.С., Вдовин С.В., Абабекан Н.В. Возможности снижения родового травматизма у женщин из группы высокого риска по возникновению травм мягких родовых путей. Акушерство и гинекология. 2016; 11: 124–30. [Selikhova M.S., Vdovin S.V., Agabekan N.V. Possibilities for reducing birth trauma in women at high risk for maternal passage soft tissue injuries. Obstetrics and Gynecology. 2016; 11: 124–30. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.11
13. Proksch E., de Bony R., Trapp S., Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. J. Dermatol. Treat. 2017; 28(8) 766–73. DOI: 10.1080/09546634.2017.1325310
14. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). Медицинский совет. 2020; 3: 17–23. [Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). Medical Council. 2020; 3: 17–23. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23

Поступила / Received: 08.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.05.2020



Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов

Я.Ю. Поспелова, Н.В. Косовцова, Н.В. Башмакова, М.В. Павличенко, Т.В. Маркова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: проиллюстрировать роль ультразвукового исследования (УЗИ) после коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ) и продемонстрировать оптимальную акушерскую тактику при синдроме псевдоамниотических тяжей (СПАТ).

Основные положения. При плановом УЗИ в сроке 25–26 недель монохориальной диамниотической двойни с коррекцией СФФТ визуализированы один живой плод и псевдоамниотический тяж, фиксированный на правой ножке плода и вызывавший отек выше и ниже места сдавления. С учетом высокого риска ампутации дистального отдела правой голени плода пациентке выполнили кесарево сечение (КС) в сроке 26 недель. В настоящее время ребенок растет и развивается в соответствии с постконцептуальным возрастом.

Заключение. Выжидательная позиция при СПАТ целесообразна, если нет угрозы внутриутробной гибели или ампутации конечностей, хирургическая внутриутробная помощь актуальна при снижении интенсивности кровотока дистальнее зоны сжатия псевдоамниотическим тяжем и отеке конечности. В случаях, позволяющих рассчитывать на выживание новорожденного, при угрозе жизни плода и развитии редуцированных поражений конечностей требуется экстренное КС.

Ключевые слова: псевдоамниотический тяж, фето-фетальный трансфузионный синдром, фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов.

Вклад авторов: Поспелова Я.Ю. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Косовцова Н.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Башмакова Н.В. — обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Павличенко М.В. — анализ и интерпретация данных; Маркова Т.В. — сбор клинического материала, обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Поспелова Я.Ю., Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Павличенко М.В., Маркова Т.В. Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-40-44



Prenatal Diagnosis of Pseudoamniotic Band Syndrome following Laser Coagulation of Placental Anastomoses

Ya.Yu. Pospelova, N.V. Kosovtsova, N.V. Bashmakova, M.V. Pavlichenko, T.V. Markova

Ural Research Institute for Mother and Infant Welfare (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 1 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation 620028

ABSTRACT

Objective of the Paper: To show the role of ultrasonography after treatment of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) and describe optimal obstetrical management for patients with pseudoamniotic band syndrome (PABS).

Key Points: A scheduled ultrasound of monochorionic, diamniotic twins at weeks 25–26 of gestation performed after TTTS showed one live fetus and a pseudoamniotic band fixed onto the fetus's right leg, resulting in edema above and below the constriction. Since there was a high risk of amputation of the distal part of the fetal right calf, cesarean section (CS) was performed at week 26. This child is currently growing and developing according to his post-conceptual age.

Conclusion: In patients with PABS a “watch and wait” approach is recommended if there is no risk of fetal death or limb amputation, but intrauterine surgery is necessary in cases of reduced blood flow distal to the constriction by the pseudoamniotic band and limb edema.

Поспелова Яна Юрьевна (**автор для переписки**) — врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru

Косовцова Наталья Владимировна — д. м. н., врач высшей категории, руководитель отдела биофизических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Башмакова Надежда Васильевна — д. м. н., профессор, врач — акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>. E-mail: bashmakovanv@niiommm.ru

Павличенко Мария Васильевна — к. м. н., врач-педиатр высшей категории, заведующая отделением детей раннего возраста ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>. E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Маркова Татьяна Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>. E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

If there is risk of fetal mortality or there are limb reduction malformations, emergency CS is required, providing that the newborn has good survival chances with appropriate care.

Keywords: pseudoamniotic band, twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses.

Contributions: Dr. Ya.Yu. Pospelova collected clinical material, processed, analyzed and interpreted data, reviewed relevant publications, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. N.V. Kosovtsova collected clinical material, processed, analyzed and interpreted data, and reviewed relevant publications. Dr. N.V. Bashmakova was responsible for data processing, analysis and interpretation and reviewing relevant publications. Dr. M.V. Pavlichenko analyzed and interpreted data. Dr. T.V. Markova collected clinical material and processed data.

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

For citation: Pospelova Ya.Yu., Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Pavlichenko M.V., Markova T.V. Prenatal Diagnosis of Pseudoamniotic Band Syndrome following Laser Coagulation of Placental Anastomoses. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 40–44. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-40-44

ВВЕДЕНИЕ

Монохориальное многоплодие в настоящее время заслуживает пристального внимания в связи с увеличением его частоты в результате активного внедрения вспомогательных репродуктивных технологий и ввиду высокой перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2].

Существуют специфические осложнения, связанные с монохориальным многоплодием, такие как синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), селективная задержка роста одного из плодов, синдром обратной артериальной перфузии или внутриутробная гибель одного плода из двойни.

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (ЛКПА) зарекомендовала себя как оптимальная методика для коррекции СФФТ [3]. Частыми осложнениями фетоскопической ЛКПА при СФФТ являются преждевременное излитие околоплодных вод, септотомия (разрыв межамниотической мембраны), отслойка амниотической оболочки, рецидив СФФТ, синдром анемии-полицитемии, гибель одного плода из двойни, зеркальный синдром (синдром Баллантайна).

По данным V. Vesk и соавт., повреждение плодных оболочек лидирует среди прочих осложнений при фетоскопических вмешательствах и в ряде случаев приводит к развитию синдрома псевдоамниотических тяжей (СПАТ) [4].

СПАТ является редким осложнением внутриутробных манипуляций: амниоцентеза, амниоредукции, септотомии, фетоскопической ЛКПА, коагуляции сосудов пуповины у монохориальных диамниотических двоен, осложненных СФФТ, и т. д. [5, 6]. Частота СПАТ у монохориальных близнецов после инвазивных процедур составляет от 1,8% до 3,3% [5, 6].

Относительно развития СПАТ имеются две гипотезы. Первая основывается на непреднамеренной септотомии во время инвазивной процедуры, что встречается в 7,2% случаев фетоскопической лазерной коагуляции. СПАТ возникает вследствие перфорации амниотической полости плода-донора при прохождении троакара в полость матки, когда плацента расположена по передней стенке, а также в случаях расположения анастомозов на донорской части плаценты, что ведет к травматизации и разрывам межблизнецовой мембраны [7].

Во второй гипотезе определяющую роль играет послеоперационный разрыв межблизнецовой перегородки, связанный с многоводием у плода-реципиента и его гиперподвижностью [8].

Тяжи, возникающие после разрыва межблизнецовой мембраны, сходны по клиническим проявлениям со СПАТ, ассоциирующимся с косметическими дефектами и тяжелыми пороками развития, которые связаны с деформацией или ампутациями конечностей плода в результате разрыва амниона в первом триместре беременности [9].

С 2005 по 2008 г. M. Nabli и соавт. проводили исследование с участием 152 пациенток, перенесших фетоскопическую ЛКПА для коррекции СФФТ в сроке 16–26 недель

беременности, с целью оценки частоты развития ранних и поздних осложнений. Осложнения включали два случая полного разрыва межблизнецовой мембраны и формирования моноамниотической двойни (1,3%), три случая синдрома анемии-полицитемии и рецидива СФФТ (2,0%), пять случаев СПАТ (3,3%) [10].

С 1999 по 2006 г. N. Winer и соавт. проанализировали 438 случаев коррекции СФФТ у монохориальной диамниотической двойни в сроке 15–26 недель беременности. СПАТ развился в восьми случаях (1,8%), пострадавшим всегда был плод-реципиент. В двух из восьми (25,0%) наблюдений диагноз был поставлен пренатально. Чаще отмечалось поражение верхних и нижних конечностей плода. В данном исследовании причинами развития СПАТ стали преждевременный разрыв межблизнецовой мембраны и внутриутробная гибель плода-донора [5].

Исследование R. Cruz Martinez и соавт., проведенное с 2006 по 2009 г. с участием клиник Барселоны (Испания) и Бельгии, включало 414 пациенток с СФФТ, которым была выполнена ЛКПА. Средний гестационный возраст при терапии и родах составлял 20,4 и 32,7 недели соответственно. Септотомия произошла в течение первой недели после операции в 30 случаях (7,2%), 11 из них были выявлены в течение 24 часов после операции. Восемь (1,9%) случаев септотомии были осложнены СПАТ и диагностированы постнатально, остальные установлены в ходе пренатального динамического наблюдения. Случаев ампутации конечностей не зарегистрировано [7].

В 2012 г. R. Andreia и соавт. в ходе наблюдений за пациентками после коррекции СФФТ определили, что доля СПАТ у них равна 1,8% [11]. Y.H. Ting и соавт. в 2016 г. опубликовали данные, согласно которым частота встречаемости СПАТ в их клинике составляет 2% и только 27% случаев СПАТ диагностируются пренатально [9]. G.P. Savino в 2018 г. также сообщил о том, что СПАТ после фетоскопической лазерной коррекции СФФТ обнаруживается у 2% прооперированных; основным методом купирования данного состояния, по мнению автора, является своевременное лазерное рассечение тяжа/тяжей [12]. A.A. Nassr и соавт. в 2019 г. предоставили данные о том, что СПАТ после ЛКПА в их практике встречался в 1,8–3,3% случаев в разные годы [13].

A.B. Михайлов и соавт. после серии собственных наблюдений сообщили о том, что развитие синдрома в 1,8% случаев обуславливает возникновение поперечной редукции конечностей, которое чаще наблюдается у плода-реципиента, особенно при гибели плода-донора, что не расходится с ранее опубликованными результатами аналогичных исследований [14].

Ультразвуковым проявлением синдрома является визуализация тонких нитевидных мембранных тяжей, пересекающих амниотическую полость и прилежащих к поверхности

тела плода. К числу явных ультразвуковых признаков относится наличие констрикционных колец на конечностях плода в сочетании с дистальной лимфедемой. Могут выявляться особенности развития плода: множественные асимметричные дефекты конечностей, черепно-лицевые или висцеральные дефекты [15]. Ряд ученых при диагностике СПАТ отдает предпочтение ультразвуковому сканированию в режиме 3D.

Пренатальная диагностика позволяет наблюдать за состоянием плода/плодов в послеоперационном периоде, своевременно диагностировать СПАТ, а также незамедлительно выполнять необходимые хирургические мероприятия при нарушении васкуляризации конечности и сдавлении пуповины [16].

На базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» («НИИ ОММ») МЗ РФ с 2012 по 2019 г. проведено 195 фетоскопических операций с целью коррекции СФФТ. Представленный случай формирования СПАТ является вторым пренатально диагностированным осложнением внутриутробной коррекции СФФТ на базе нашего учреждения. Исследование проводилось на ультразвуковой диагностической системе Voluson E8 (GE, США) с применением конвексных датчиков C1-5-RS и E8C-RS.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 32 лет, повторнобеременная, повторно-родящая, поступила в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ с диагнозом: Беременность в сроке 20–21 недели, двойня монохориальная диамниотическая. Синдром фето-фетальной трансфузии 3-й стадии по Квинтеро. Истмико-цервикальная недостаточность.

В сроке 21 недели беременности установлен акушерский пессарий. В сроке 21–22 недель проведена селективная ЛКПА. Амниоредукция в объеме 1000 мл. Выписана с диагнозом: *Беременность в сроке 24–25 недель. Антенатальная гибель плода-донора в сроке 23–24 недель. Синдром фето-фетальной трансфузии 3-й стадии, купирован. Амниоредукция. Отслойка амниотической оболочки. Истмико-цервикальная недостаточность. Акушерский пессарий. Анемия 1-й степени.*

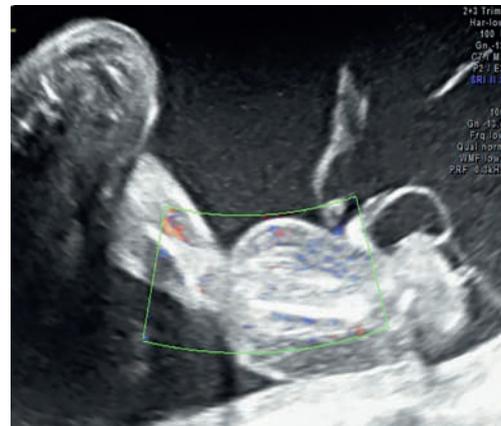
В сроке 25–26 недель беременности пациентка повторно поступила в отделение патологии беременных № 2 ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ. При УЗИ выявлен СПАТ.

В ходе УЗИ у беременной обнаружен один живой плод, фетометрические показатели которого соответствовали сроку 25–26 недель беременности. Визуализировались разрыв межблизнецовой мембраны и коллизия пуповин; определялось тугое обвитие пуповиной и оболочками погибшего плода правой нижней конечности живого плода, на которой имелся выраженный (до 9 мм) отек голени и стопы. При доплерометрическом исследовании прослеживался сниженный кровоток в сосудах над и под участком сдавления, был отмечен нулевой диастолический кровоток в артериях голени плода (рис. 1).

Учитывая срок беременности, отсутствие технической возможности для внутриутробной коррекции СПАТ и наличие высокого риска ампутации дистального отдела правой голени плода, было принято решение об экстренном оперативном родоразрешении.

Пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в сроке 26 недель беременности в головном предлежании. Показатели физического развития ребенка (девочки) при рождении: масса — 890 г; длина тела — 29 см; окружность головы — 22,5 см; окружность груди — 21,0 см. Оценка по шкале Апгар — 3/6 баллов. Реанимационная помощь в родовом зале: согревание, интубация трахеи (ЭТТ № 2,5)

Рис. 1. Сниженный кровоток в сосудах нижней конечности, прослеживающийся над и под участком сдавления. *Иллюстрация авторов*
Fig. 1. Reduced blood flow in blood vessels of the lower limb above and below the constriction. *Image courtesy of the authors*



на 60-й секунде, ИВЛ. На 4-й минуте эндотрахеально введено 120 мг порактанта альфа.

Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на ИВЛ. Состояние при поступлении в ОРИТН тяжелое за счет дыхательных, гемодинамических, неврологических нарушений на фоне глубокой недоношенности и незрелости, а также синдрома эндогенной интоксикации, связанного с цитолизом, высвобождением токсических продуктов и их поступлением в организм из очага ишемии. Сознание было угнетено, кома. Шоковое состояние характеризовалось падением уровня артериального давления, централизацией кровообращения, развитием дефицита объема циркулирующей крови. Ишемический токсикоз представлял непосредственную угрозу жизни и усугублял тяжесть состояния глубоко недоношенного ребенка.

Известно, что при развитии местной ишемии первыми страдают мышцы, более устойчивы к гипоксии кожа и подкожная клетчатка. В ишемизированных тканях, как правило, накапливаются токсические продукты миолиза (миоглобин, креатинин, ионы калия и кальция, лизосомальные ферменты и др.). Эндогенная интоксикация, а также непосредственное воздействие поступающих в кровоток продуктов цитолиза приводят к многочисленным полиорганным функциональным и морфологическим нарушениям, ведущее место среди них занимает острая почечная недостаточность.

Status localis пораженной конечности при рождении: правая голень и стопа увеличены в объеме, отечные, явления лимфостаза, кожа теплая, не изменена. Движения в голеностопном суставе и суставах пальцев отсутствуют.

Девочка консультирована хирургом в 1-е, 3-е, 13-е сутки жизни и в возрасте 2 месяцев 12 дней. Диагноз: *Амниотическая перетяжка на уровне верхней трети правой голени. Эквиноварусная деформация правой стопы на фоне нарушения иннервации.*

После консультации физиотерапевта проведено лечение: озокеритовые аппликации на область верхней трети правой голени № 10 и гель «Тизоль с лидазой» на область перетяжки № 15. Уже на 10-е сутки отмечалась выраженная положительная динамика. *Status localis*: отечность правой голени и стопы купировалась, нога при пальпации теплая, физиологической окраски, кожа не изменена, пассивные

движения в голеностопном суставе и суставах пальцев в полном объеме. Признаки нарушения кровоснабжения и оттока лимфы из отделов конечностей, расположенных дистально по отношению к уровню перетяжки, отсутствовали. Результаты миографии в возрасте 3 месяцев 20 суток: моторная нейропатия правого малоберцового нерва (глубокая и поверхностная ветви), блок проведения на уровне головки малоберцовой кости по глубокой ветви.

Респираторная поддержка: ИВЛ с рождения до 26 суток жизни, затем продолжена респираторная поддержка ВНСРАР до 32 суток, с 32 до 40 суток подача увлажненного подогретого кислорода через высокопоточные канюли. В возрасте 41 суток девочка переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

Для исключения хромосомных аномалий проведено медико-генетическое консультирование матери и ребенка, выполнено кариотипирование — отклонений от нормы не выявлено.

Девочка выписана из стационара в возрасте 95 суток. Постконцептуальный возраст (ПКВ) — 38–39 недель, масса тела — 2330 г (прибавка за 1-й месяц — 128,0 г, за 2-й месяц — 306,0 г, за 3-й месяц — 809,0 г, общая прибавка составила 1440,0 г), окружность головы — 30,5 см (+8 см с рождения). Состояние на момент выписки удовлетворительное. В условиях кровати нормотермия. Вскармливание: грудное молоко до 55,0 мл, усваивает, не срыгивает. Прикладывается к груди. Восходящая весовая кривая. Реакция на осмотр адекватная, мышечный тонус в форме дистонии, рефлексы периода новорожденности вызываются, нестойкие. Сохраняется амниотическая перетяжка на уровне верхней трети правой голени. Объем активных движений в правой голени и стопе снижен, пассивные движения в полном объеме.

Выписана с диагнозом: *Недоношенность 25–26 недель (ПКВ — 38–39 недель). Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, легкая степень тяжести. Ишемическо-геморрагическое поражение ЦНС тяжелой степени (субтотальная ишемия с формированием лейкомаляций 1-й степени; внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени; врожденная нейропатия правого малоберцового нерва на фоне амниотической перетяжки; эквинорварусная деформация правой стопы). Цитомегаловирусная инфекция: гепатит (синдромы цитолиза, холестаза). Анемия недоношенных тяжелой степени (гемотрансфузия № 3). Ретинопатия недоношенных, 2-я стадия. Нарушение микрофлоры кишечника. Реконвалесцент кардиореспираторного дистресс-синдрома новорожденного, внутриутробной инфекции (пневмония), гипертрофической кардиомиопатии, стеноза выходящих отделов правого и левого желудочков. Экстремально низкая масса тела при рождении. Первый ребенок из монохориальной диамниотической двойни.*

В настоящее время девочка растет и развивается в соответствии с ПКВ, состоит на диспансерном учете у невролога, хирурга, офтальмолога, кардиолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

На базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ с 2012 по 2019 г. проведено 195 фетоскопических операций с целью коррекции СФФТ. Эффективность оперативного лечения за указанный период составила 78%, в последние годы достигнув 88–89%. СПАТ после ЛКПА отмечался дважды. Первый случай был зафиксирован у доношенного новорожденного и выражался в обвитии ножки разорвавшейся амниотической перегородкой. Отек стопы самостоятельно купировался в течение

первых суток жизни. Второй случай, описанный выше, был диагностирован в результате динамической оценки плода после проведенной ЛКПА.

Оптимальная тактика лечения СПАТ на данный момент не определена. Выжидательная позиция с тщательным наблюдением за внутриутробным состоянием плода целесообразна, если нет угрозы внутриутробной гибели или ампутации конечностей. Хирургическая внутриутробная помощь актуальна, когда отмечается снижение интенсивности кровотока при доплеровских измерениях дистальнее зоны сжатия псевдоамниотическим тяжем и появляется отек конечности [17, 18].

В описанном случае тяж представлял собой межблизнецовую амниотическую оболочку и пуповину погибшего плода, визуализировался как широкая гиперэхогенная структура, плотно опутывавшая ножку живого плода и обуславливавшая нарушение ее кровоснабжения, нулевой диастолический кровоток в артериях ниже уровня сжатия (рис. 2).

Решение об экстренном оперативном родоразрешении определялось сроком беременности 26 недель и наличием пуповины и дубликатуры амниотической мембраны в составе псевдоамниотического тяжа (т. е. диаметром тяжа), что не позволило скорректировать данную ситуацию внутриутробно. Состояние ребенка при рождении было тяжелым вследствие дыхательных, гемодинамических, неврологических нарушений на фоне глубокой недоношенности и незрелости, а также ввиду специфического варианта травмы, связанной с раздавливанием мягких тканей, сдавлением магистральных сосудов и нервов конечностей.

В патогенезе синдрома длительного сдавления наиболее значение имеют три фактора, которые в той или иной степени присущи любой механической травме:

- регуляторная (нейрорефлекторная и нейрогуморальная) реакция организма на длительное болевое воздействие механической травмы;
- плазмопотеря, развивающаяся в результате прогрессирующего нарастания отека поврежденных тканей и генерализованного увеличения капиллярной проницаемости;
- токсемия, обусловленная поступлением в общий кровоток продуктов метаболизма поврежденных тканей, прежде всего миоглобулина, накоплением их в организме в связи с нарушением процессов детоксикации и функции почек.

Рис. 2. Тяж, представляющий собой межблизнецовую амниотическую оболочку и пуповину погибшего плода. *Иллюстрация авторов*
Fig. 2. Band formed from the intertwin amniotic membrane and the umbilical cord of the dead co-twin. *Image courtesy of the authors*



Осмотр хирурга в первые сутки после рождения и своевременно начатое местное физиотерапевтическое воздействие позволили избежать возникновения некроза тканей в области вдавления и иссечения рубцовых изменений пострадавшей конечности. Явления лимфостаза и отека подкожно-жировой клетчатки, возникшие дистальнее сдавления, достаточно быстро нивелировались. В результате лечения удалось избежать серьезной компрессии периферических нервов, развития паралича конечности по периферическому типу и атрофии мышц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. После хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии УЗИ необходимо проводить каждые две недели — не только с целью определения состояния плода, но и для оценки экстраэмбриональных структур (межблизнецовой мембраны, пуповины, плаценты).

2. Основным методом коррекции синдрома псевдоамниотических тяжей (СПАТ) является внутриутробное рассечение/иссечение перетяжек под фетоскопической навигацией. При диагностике СПАТ в сроках глубоко недоношенной беременности и состояниях, не угрожающих жизни плода и целостности его конечностей, возможна выжидательная тактика. В случаях, позволяющих рассчитывать на выхаживание новорожденного, при угрозе жизни плода и развитии редуцированных поражений конечностей требуется экстренное родоразрешение.

3. Представленный клинический случай демонстрирует своевременную диагностику СПАТ и оптимальную акушерскую тактику в сроке беременности пациентки.

4. Терапию СПАТ следует рассматривать в том числе с позиции синдрома сдавления тканей. Коллегиальное ведение новорожденного совместно с хирургом, неврологом, физиотерапевтом позволило избежать серьезных осложнений и обеспечить восстановление функции пораженного органа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Perry H., Duffy J.M.N., Umadia O., Khali A. Outcome reporting across randomized trials and observational studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome: systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(5): 577–85. DOI: 10.1002/uog.19068
- Kirbas A., Celen S., Caglar T., Ustun Y. Antenatal management of twin anemia-polycythemia sequence. *Med-Science.* 2018; 7(3.000): 709–12. DOI: 10.5455/medscience.2018.07.8830
- Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Цывьян П.Б., Потапов Н.Н. Монохориальная беременность. Преодоление проблем диагностики и лечения: Монография. М.: Седьмой Легион; 2014: 35–55. [Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V., Markova T.V., Tsyvyan P.B., Potapov N.N. Monochorionic pregnancies. Overcoming the problems of diagnosis and treatment: Monography. Moscow: Sedmoy Legion; 2014: 35–55. (in Russian)]
- Beck V., Lewi P., Gucciardo L., Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: a systematic review of the literature. *Fetal Diagn. Ther.* 2012; 31(1): 1–9. DOI: 10.1159/000331165
- Winer N., Salomon L.J., Essaoui M., Nasr B., Bernard J.P., Ville Y. Pseudoamniotic band syndrome: a rare complication of monochorionic twins with fetofetal transfusion syndrome treated by laser coagulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(4): 393.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.09.030
- Moss A.L.H., Burgues T.A. Department of Plastic Surgery, St. George's Health Monochorionic, diamniotic twins with amniotic band syndrome at exactly the same site for each: A rare amniotic band syndrome presentation. *J. Clin. Neonatol.* 2015; 4: 54–6. DOI: 10.4103/2249-4847.151173
- Cruz-Martinez R., Van Mieghem T., Lewi L., Eixarch E., Cobo T., Martinez J.M. et al. Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37(4): 458–62. DOI: 10.1002/uog.8922
- Lewi L., Hanssens M., Spitz B., Deprest J. Complete chorioamniotic membrane separation: case report and review of the literature. *Fetal Diagn. Ther.* 2004; 19(1): 78–82. DOI: 10.1159/000074266
- Ting Y.H., Lao T.T., Law K.M., Cheng Y.K.Y., Lau T.K., Leung T.Y. Pseudoamniotic band syndrome after in utero intervention for twin-to-twin transfusion syndrome: case reports and literature review. *Fetal Diagn. Ther.* 2015; 40(1): 67–72. DOI: 10.1159/000368601
- Habli M., Bombrys A., Lewis D., Lim F.-Y., Polzin W., Maxwell R. et al. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201(4): 417.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.07.046
- Rodrigues A., Araújo C., Carvalho R., Melo M.A., Pinto L., da Graça L.M. Limb Constriction Secondary to Pseudoamniotic Band Syndrome after Selective Fetoscopic Laser Surgery: Report of a Case with a Favorable Outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2012; 32(4): 288–91. DOI: 10.1159/000336666
- Savino G.P. Fetoscopic laser surgery for twin to twin transfusion syndrome. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet.* 2018; 64(4): 607–14. DOI: 10.31403/rpgo.v64i2130
- Nasr A.A., King A., Espinoza J., Sanz Cortes M., Shamshirsaz A.A., Belfort M.A. Successful release of pseudoamniotic bands that followed laser photocoagulation for twin to twin transfusion syndrome: utility of a partial carbon dioxide uterine environment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55: 132–9. DOI: 10.1002/uog.20396
- Михайлов А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.В., Каштанова Т.А., Шлыкова А.В., Кянкsep И.В. и др. Основные осложнения операции фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медико-биологический вестник. 2018; 21(2): 189–94. [Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kuznetsov A.A., Kashtanova T.A., Shlykova A.V., Kyanksep I.V., Movchan V.E. The main complications of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2018; 21(2): 189–94. (in Russian)]
- Routhu M., Thakkallapelli S., Mohan P., Ahmed N. Role of Ultrasound in Body Stalk Anomaly and Amniotic Band Syndrome. *Int. J. Reprod. Med.* 2016; 10: 114–20. DOI: 10.1155/2016/3974139
- Anne S.L., Eric V., Corinne J.P., Patricia D., Michel D., Guillaume B. Pseudoamniotic Band Syndrome After Fetoscopic Laser Ablation of Placental Anastomoses for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *J. Ultrasound. Med.* 2017; 36: 2373–7. DOI: 10.1002/jum.14295
- Mathis J., Raio L., Baud D. Fetal laser therapy: applications in the management of fetal pathologies. *Prenat. Diagn.* 2015; 35(7): 623–36. DOI: 10.1002/pd.4587
- Gimenez A., Kopkin R., Chang D.K., Belfort M., Reece E.M. Advances in Fetal Surgery: Current and Future Relevance in Plastic Surgery. *Semin. Plast. Surg.* 2019; 33(3): 204–12. DOI: 10.1055/s-0039-1693431

Поступила / Received: 11.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2020

Прогнозирование диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете у матери

О.В. Ремнёва^{1, 2}, О.В. Рожкова^{1, 2}, Н.В. Трухачева¹, И.Г. Брусенцов¹

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Барнаул

² КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР»; Россия, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление наиболее значимых и менее переменных ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии (ДФ) у плодов пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и создание математической модели ее прогнозирования.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 118 пациенток, страдавших ГСД, с одноплодной доношенной беременностью, которые были разделены на две группы: I группа — 39 беременных, у плодов которых обнаружены ультразвуковые критерии ДФ; II группа — 79 беременных, у плодов которых указанные критерии не выявлены. Для создания математической модели прогнозирования ДФ прицельно изучались протоколы ультразвукового исследования плодов в доношенном сроке беременности с оценкой чувствительности и специфичности отдельных эхографических маркеров ДФ.

Результаты. Ультразвуковые маркеры ДФ (макросомия, гепатомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, двухконтурность головки плода, многоводие) в различных сочетаниях выявлены у 33,1% пациенток с ГСД, однако постнатально диагноз ДФ подтвердился только у 12 (10,2%) новорожденных. Доказано, что диетотерапия при ГСД снижает шансы формирования ДФ (отношение шансов = 0,151; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,004–0,4; $p = 0,02$), тогда как при отсутствии коррекции гипергликемии шансы формирования макросомии плода увеличиваются в 3,86 раза (95%-ный ДИ: 1,07–13,97; $p = 0,04$), а ДФ — в 4,98 раза (95%-ный ДИ: 1,26–19,8; $p = 0,03$).

Созданная регрессионная математическая модель, включающая шесть ультразвуковых маркеров ДФ, из которых наиболее значимым является асимметричная макросомия плода (45 баллов), обладает высокой чувствительностью (100%), специфичностью (93,7%) и прогностической ценностью отрицательного результата (96,9%).

Заключение. Анализ прогностической способности регрессионной модели прогнозирования ДФ показал, что она достаточно эффективна как для предсказания ДФ (прогностическая ценность положительного результата — 83,3%), так и для прогноза ее отсутствия. Величина общего процента верных классификаций составила 95,4%.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, гестационный сахарный диабет, диабетическая фетопатия, регрессионная математическая модель, прогнозирование.

Вклад авторов: Ремнёва О.В. — разработка дизайна исследования, научное руководство, написание и утверждение текста рукописи; Рожкова О.В. — сбор клинического материала, отбор и ультразвуковое обследование пациенток, анализ и интерпретация полученных данных; Трухачева Н.В. — статистическая обработка данных, разработка математической модели прогнозирования диабетической фетопатии; Брусенцов И.Г. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ремнёва О.В., Рожкова О.В., Трухачева Н.В., Брусенцов И.Г. Прогнозирование диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете у матери. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-45-49

Gestational Diabetes Mellitus: Predicting Diabetic Fetopathy

O.V. Remnyova^{1, 2}, O.V. Rozhkova^{1, 2}, N.V. Trukhacheva¹, I.G. Brusentsov¹

¹ Altai State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation 656038

² DAR, Altai Territorial Perinatal Clinical Center (a Territorial Government-funded Healthcare Institution); 154 Fomin St., Barnaul, Russian Federation 656048

ABSTRACT

Study Objective: To identify the most significant and least variable ultrasound markers of diabetic fetopathy (DF) in fetuses of patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and create a mathematical model for predicting DF.

Study Design: This was a retrospective, comparative study.

Ремнёва Ольга Васильевна (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР». 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 7338-2147. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5984-1109>. E-mail: rolmed@yandex.ru

Рожкова Ольга Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР». 656048, Россия, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9985-4078>. E-mail: rojkoav@mail.ru

(Окончание на с. 46.)



Materials and Methods: One hundred and eighteen patients with GDM who gave birth to full-term babies after a singleton pregnancy were included in the study and divided into two groups. Group I consisted of 39 pregnant women whose fetuses met typical ultrasound criteria of DF, and Group II was made up of 79 pregnant women whose fetuses did not meet these criteria. Ultrasound data on fetuses in the full-term stage were thoroughly evaluated and the sensitivity and specificity of certain ultrasound markers of DF were assessed in order to create a mathematical model for predicting this condition.

Study Results: Different combinations of ultrasound markers of DF (macrosomia, hepatomegaly, cardiomegaly/cardiomyopathy, edema and thickening of the subcutaneous fat, double contour of the fetal skull, and polyhydramnios) were found in 33.1% of the patients with GDM; in the postnatal period, however, DF was confirmed only in 12 (10.2%) newborns. Diet has been proven to reduce the risk of DF in patients with GDM (odds ratio [OR] 0.151; 95% confidence interval [CI]: 0.004–0.4; $p = 0.02$). When hyperglycemia is left untreated, the risk of fetal macrosomia and DF increases: OR 3.86 (95% CI: 1.07–13.97; $p = 0.04$) for fetal macrosomia and 4.98 (95% CI: 1.26–19.8; $p = 0.03$) for DF. The regression mathematical model created in this study includes six ultrasound markers of DF, with asymmetric fetal macrosomia being the most significant (45 points). This model is highly sensitive (100%) and specific (93.7%), and has a high prognostic value (96.9%) for a negative result.

Conclusion: Analysis of the predictive capacity of this regression prognostic model for DF showed that it is quite effective for predicting both DF (83.3%) and its absence (true negatives in 96.9% of cases). The overall percentage of accurate results was 95.4%.

Keywords: ultrasound diagnosis, gestational diabetes mellitus, diabetic fetopathy, regression mathematical model, prediction.

Contributions: Dr. O.V. Remnyova was responsible for design of the study, scientific guidance, and writing and approving the manuscript. Dr. O.V. Rozhkova collected clinical material, selected patients, performed ultrasonography, and analyzed and interpreted study data. N.V. Trukhacheva did statistical analysis and developed the mathematical prognostic model for DF. Dr. I.G. Brusentsov reviewed relevant publications.

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

For citation: Remnyova O.V., Rozhkova O.V., Trukhacheva N.V., Brusentsov I.G. Gestational Diabetes Mellitus: Predicting Diabetic Fetopathy. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 45–49. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-45-49

ВВЕДЕНИЕ

Гипергликемия при беременности как проявление СД — одно из наиболее распространенных состояний, определяющих исход и течение процесса гестации [1, 2]. От матерей с различными формами гипергликемии сегодня на свет появляются 16,2% новорожденных. Важной медико-социальной проблемой является гестационный СД (ГСД), который неблагоприятно влияет на внутриутробное состояние плода, а также здоровье и развитие новорожденного в последующем [2–5]. На его долю приходится 85,1% всех случаев гипергликемии во время беременности. Значимую роль в формировании риска ГСД у молодых женщин играют метаболические нарушения, в первую очередь ожирение [6, 7].

Одно из наиболее ярких проявлений нарушения метаболической адаптации новорожденных — диабетическая фетопатия (ДФ), основным неинвазивным методом ее антенатальной диагностики считается УЗИ [2, 8]. На основании рекомендаций Российского консенсуса, к ультразвуковым критериям ДФ относятся крупный плод (диаметр живота плода > 75-го перцентиля), гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жировой клетчатки, шейной складки, впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия) [9]. Некоторые из признаков можно считать скрининговыми, например макросомию плода, однако не все они обладают достаточной информативностью [10]. Дети, рожденные с массой тела более 90-го перцентиля, входят в группу риска возникновения углеводных, метаболических и гипертензионных расстройств [11–13].

Один из наиболее спорных вопросов современного акушерства — выбор метода и сроков родоразрешения бере-

менных с ГСД. По сути, нормативная база на сегодня представлена документами, которые нуждаются в расширении и дополнении [14]. Все это диктует необходимость дальнейшего научного поиска, направленного на оптимизацию акушерской тактики у матерей с ГСД путем улучшения методов диагностики внутриутробного состояния плода.

Цель нашего исследования — выявление наиболее значимых и менее вариабельных ультразвуковых маркеров ДФ у плодов пациенток с ГСД и создание математической модели ее прогнозирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 2017 г. по I полугодие 2019 г. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России — в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (главный врач — к. м. н. Молчанова И.В.). В отделении патологии беременных данного родовспомогательного учреждения III уровня концентрируются беременные Алтайского края с ГСД, специализированную помощь которым оказывают врачи акушеры-гинекологи и эндокринологи.

Критерии включения в исследование: ГСД при самопроизвольно наступившей одноплодной беременности, доношенный срок.

Критерии исключения: прегестационный СД, многоплодная беременность, наличие тяжелых акушерских осложнений (тяжелой преэклампсии), декомпенсированная плацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода.

Пациентки с диагностированным ГСД ($n = 118$) были разделены на две группы: группа I — 39 беременных, у плодов которых обнаружены ультразвуковые критерии ДФ; группа II — 79 беременных, у плодов которых указанные

Трухачева Нина Васильевна — доцент кафедры физики и информатики данных ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, к. пед. н., доцент. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3515-5231. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7894-4779>. E-mail: tn10@mail.ru
Брусенцов Иван Григорьевич — к. м. н, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 7220-9782. E-mail: surb22@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 45.)

критерии не выявлены. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Диагноз ГСД устанавливали в соответствии с критериями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ в виде клинических рекомендаций (2014) [9].

УЗИ фетоплацентарного комплекса у пациенток с диагностированным ГСД проведено за 3–7 дней до срочных родов на приборах Voluson E6 (Австрия) и Philips iU22 (Нидерланды), снабженных блоком цветового доплеровского картирования, объемным и конвексным датчиком с частотой 3,5–5 МГц. Диагностические исследования производили в В-режиме и М-режиме.

В В-режиме проведена оценка соответствия фетометрических показателей нормативным процентильным показателям для срока беременности [15]. Макросомия плода диагностировалась при предполагаемом весе более 4000 г при доношенной беременности или > 90-го перцентиля по таблицам внутриматочного роста плода [16].

Диагноз ДФ у новорожденного ставили при наличии фенотипических признаков и/или их сочетания с клинико-лабораторными признаками (признаки морфофункциональной незрелости, проявления дыхательной недостаточности, гипогликемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия) [5, 16].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 20,0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (5-й и 95-й перцентили), средней величины ОШ и 95%-ного ДИ. Группы сравнивались с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу — Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна — Уитни. Критический уровень значимости (p) принимался меньшим или равным 0,05.

Рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости (определение значимости факторов риска ДФ). Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая. В качестве регрессионной

модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling, CATREG). Для каждого из включенных в регрессионную модель предикторов подсчитан его балл по следующему правилу: абсолютное значение соответствующего коэффициента важности умножено на 100 и округлено до целых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участницы групп сравнения были сопоставимы по социальному статусу, возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому индексу, течению беременности и родов. Программированные роды в доношенном сроке 39,1–39,6 недели произошли у 18 (46,1%) и у 47 (59,5%) женщин в группах I и II соответственно ($p > 0,05$). Остальные пациентки родоразрешены путем кесарева сечения ($p > 0,05$). Основным показанием к оперативному родоразрешению в группе II являлся неполноценный рубец на матке, в группе I — наличие рубца на матке и/или ультразвуковые признаки ДФ при отсутствии биологической готовности к родам.

Информативность выявленных ультразвуковых маркеров ДФ у беременных группы I представлена в таблице 1. Большинство предложенных в клинических рекомендациях Минздрава РФ [9] маркеров обладают высокой чувствительностью, все имеют высокую специфичность и прогностическую ценность отрицательного результата, что сопоставимо с данными других авторов [8, 10, 11]. Однако стоит отметить, что в нашем исследовании диагноз ДФ постнатально подтверждался неонатологами только у 12 (10,2%) новорожденных.

При сравнении частоты развития ДФ в зависимости от проведенной во время беременности терапии выявлены значимые различия (табл. 2).

При своевременном назначении диетотерапии риск формирования ДФ у плода, а также рождения ребенка с массой тела более 90-го перцентиля снижается (ОШ = 0,14; 95%-ный ДИ: 0,04–0,5 и ОШ = 0,2; 95%-ный ДИ: 0,01–0,57 соответственно). При отсутствии лечения частота развития ДФ увеличивается в 7 раз ($p = 0,013$), а частота рождения детей с макросомией — в 3,86 раза ($p = 0,045$).

Таблица 1 / Table 1

Информативность ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии у плодов пациенток с гестационным сахарным диабетом, %

Predictive value of ultrasound markers of diabetic fetopathy in patients with gestational diabetes mellitus, %

Маркеры / Markers	Макросомия / Macrosomia	Асимметрия телосложения / Asymmetric body configuration	Гепатомегалия / Hepatomegaly	Кардиомагнилия / кардиопатия / Cardiomegaly/ cardiomyopathy	Утолщение подкожно-жировой клетчатки / Thickening of the subcutaneous fat	Двойной контур головки / Double contour of the fetal skull	Многоводие / Polyhydramnios
Чувствительность / Sensitivity	100	100	100	45	100	100	27
Специфичность / Specificity	92	97	82	92	84	94	91
Прогностическая ценность положительного результата / Prognostic value of positive result	57	84	40,7	41,6	44	68	27
Прогностическая ценность отрицательного результата / Prognostic value of negative result	100	100	100	92,9	100	100	92

Частота диабетической фетопатии (ДФ) у новорожденных в зависимости от проведенной терапии матери, n (%)
Frequency of diabetic fetopathy (DF) in newborns by treatment given to their mothers, n (%)

Проведенное лечение матери / Treatment given to mother	Наличие ДФ у новорожденного / DF in newborn (n = 12)	Отсутствие ДФ у новорожденного / No DF in newborn (n = 106)	P	Отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) / Odds ratios (95% confidence interval)
Инсулинотерапия / Insulin therapy	2 (16,7)	6 (5,7)	0,21	–
Диетотерапия / Diet	6 (50,0)	93 (87,7)	0,004	0,14 (0,04–0,5)
Без лечения / No treatment	4 (33,3)	7 (6,6)	0,013	7,0 (1,7–29,3)

При изучении влияния проведенного лечения инсулином на формирование ДФ и макросомии статистически значимые различия между сравниваемыми группами не выявлены (p = 0,21 и p = 0,08 соответственно). Это объясняется тем фактом, что показанием к назначению инсулина служила не только гипергликемия, не поддающаяся коррекции диетой, но и наличие ультразвуковых маркеров ДФ.

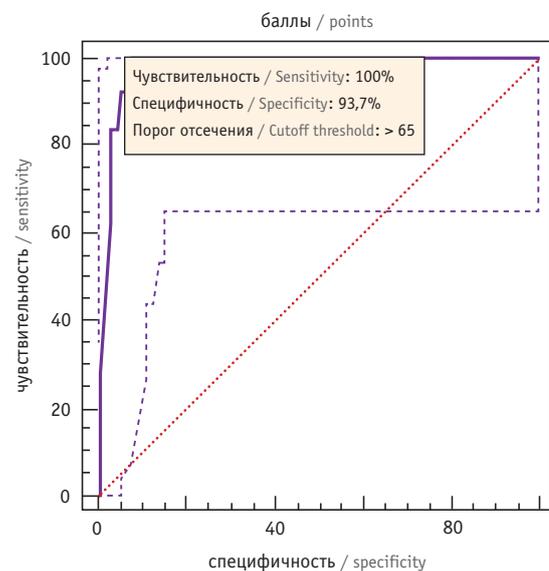
Таким образом, назначение инсулина не приводило к изменению сформировавшегося на фоне гипергликемии фенотипа плода, однако позволяло пролонгировать беременность до оптимального срока.

С помощью категориальной регрессии CATREG в программе IBM SPSS получены так называемые «коэффициенты важности» отдельных ультразвуковых маркеров. Для каждого из шести включенных в регрессионную модель предикторов ДФ подсчитан его балл по следующему правилу: абсолютное значение соответствующего коэффициента важности было умножено на 100 и округлено до целых, и разработана шкала диагностики ДФ (табл. 3). Пациент в зависимости от выявляемого предиктора и балла, соответствующего предиктору, набирал суммарную оценку, которая являлась числовым показателем вероятности того, что зависимая переменная (ДФ) примет значение «да» или «нет».

С помощью ROC-анализа нами оценено качество модели прогнозирования ДФ (рис.).

Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,978, что указывает на высокое качество данного классификатора; 95%-ный ДИ: 0,930–0,996 (p < 0,0001). Как видно из рисунка, чувствительность ROC-модели (доля истинно положительных результатов классификации — наличие ДФ) составляет 100%, специфич-

Рис. ROC-кривая математической модели прогнозирования диабетической фетопатии
Figure. ROC curve for a mathematical prognostic model for diabetic fetopathy



ность (доля истинно отрицательных результатов — отсутствие ДФ) — 93,7%, что является высоким результатом. Порог отсеечения (cut-off value), позволяющий разделить больных на две группы, соответствует значению 65. Результаты анализа показали, что набранные суммарные баллы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2 = 51,2133$; p < 0,0001) на итоги классификации.

Уравнение прогноза имело следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(9,09 + 0,0112 \times \text{балл})}}$$

где P — теоретическая вероятность развития фетопатии; балл — количество баллов, набранных плодом; 0,0112 — β -коэффициент регрессии; –9,09 — свободный член уравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным ультразвуковым маркером, обладающим высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью положительного и отрицательного результата является асимметричная макросомия плода. Гепатомегалия, двойной контур головки, утолщение подкожно-жировой клетчатки плода обладают высокой чувствительностью и специфичностью, однако прогностическая ценность положительного результата у данных маркеров невысока.

Таблица 3 / Table 3

Шкала диагностики диабетической фетопатии Diagnostic scale for diabetic fetopathy

Ультразвуковые предикторы / Ultrasound predictors	Баллы / Points
Макросомия / Macrosomia	45
Гепатомегалия/спленомегалия / Hepatomegaly/splenomegaly	23
Утолщение подкожно-жировой клетчатки плода / Thickening of fetal subcutaneous fat	11
Двухконтурность головки плода / Double contour of the fetal skull	10
Многоводие / Polyhydramnios	6
Кардиомегалия/кардиопатия / Cardiomegaly/cardiomyopathy	5

Анализ адекватности полученной регрессионной модели, включающей шесть ультразвуковых предикторов диабетической фетопатии, из которых наиболее значимым признана макросомия (45 баллов), показал, что она достаточно эффективна как для предсказания ДФ (прогностическая ценность положительного результата — 83,3%),

так и для прогноза ее отсутствия (прогностическая ценность отрицательного результата) (верно 96,9% случаев). Величина общего процента верных классификаций (95,4%) является высоким показателем, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Domanski G., Lange A.E., Ittermann T., Allenberg H., Spoo R.A., Zygmunt M. et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC*. 2018; 18(1): 367. DOI: 10.1186/s12884-018-2005-9
2. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., Старцева Н.М., Папышева О.В., Костин И.Н. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2018; 6(3): 23–9. [Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Grabovsky V.M., Startseva N.M., Papyшева O.V., Kostin I.N. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018; 6(3): 23–9. (in Russian)]
3. Billionnet C., Mitanchez D., Weill A., Nizard J., Alla F., Hartemann A. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 636–44. DOI: 10.1007/s00125-017-4206-6
4. Нейман Е.Г., Шитковская Е.П., Ильенкова Н.А., Чукунов В.В., Прокопцева Н.Л. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Сиб. мед. обозрение* 2014; 4: 75–8. [Neiman E.G., Shitkovskaya E.P., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Prokoptseva N.L. Features of the neonatal period in infants born to mothers with diabetes. *Sib. Med. Review*. 2014; 4: 75–8. (in Russian)]
5. Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Полова О.А. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 12–18. [Papyшева O.V., Startseva N.M., Savenkova I.V., Arakelyan G.A., Mayatskaya T.A., Popova O.A. The health of infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 12–18. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18
6. Nasioudis D., Doulaveris G., Kanninen T.T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(2): 155–62. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7
7. Reichelt A.J., Weinert L.S., Mastella L.S., Gnielka V., Campos M.A., Hirakata V.N. et al. Clinical characteristics of women with gestational diabetes — comparison of two cohorts enrolled 20 ears apart in southern Brazil. *Sao Paulo Med. J*. 2017; 135(4): 376–82. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317
8. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Тергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахар-

- ном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 66(4): 14–24. [Akhetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A., Gergesova E.E. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of Obstetrics and Women’s Diseases*. 2017; 66(4): 14–24. (in Russian)]
9. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Клинические рекомендации (протокол)*. М.; 2014: 18 с. [Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, and postpartum follow-up. *Clinical guidelines (protocol)*. М.; 2014. 18 p. (in Russian)]
10. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурмуклова Ф.Ф. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 19–23. [Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 19–23. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23
11. Cruz J., Grandia R., Padilla L., Rodriguez S., Hernández García P., Lang Prieto J. et al. Macrosomia predictors in infants born to Cuban mothers with gestational diabetes. *MEDICC Rev*. 2015; 17(3): 27–32.
12. Gu S., An X., Fang L., Zhang X., Zhang C., Wang J. et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J. Biomed. Res*. 2012; 26(4): 235–40. DOI: 10.7555/JBR.26.20120037
13. Кс К., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab*. 2015; 66(suppl.2): S14–20. DOI: 10.1159/000371628
14. Савичева А.М., Папышева О.В., Есипова Л.Н., Старцева Н.М., Ордяниц И.М. Дифференцированный подход к срокам и методам родоразрешения у пациенток с гестационным сахарным диабетом на инсулинотерапии. *Лечащий врач*. 2018; 12: 24–7. [Savicheva A.M., Papyшева O.V., Esipova L.N., Startseva N.M., Ordiancy I.M. Differentiated approach to terms and methods of labor of patients with gestational diabetes mellitus on insulin therapy. *Lechaschi Vrach*. 2018; 12: 24–7]. (in Russian)]
15. Медведев М.В., ред. *Пренатальная эхография*. М.; 2005. 560 с. [Medvedev M.V., ed. *Prenatal echography*. М.; 2005. 560 p. (in Russian)]
16. Дети от матерей с сахарным диабетом. *Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (проект)*. М.; 2016. 22 с. [Children of mothers with diabetes. *Neonatal diabetes. Clinical practice guidelines (draft)*. М.; 2016. 22 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 07.11.2019

Принята к публикации / Accepted: 09.12.2019



СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы (обзор литературы)

Л.М. Лазарева, Э.М. Шарифулин, Л.В. Беленькая, Л.В. Сутурина

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: систематизировать современные сведения об эпидемиологии, патофизиологии и диагностике синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и его фенотипов, а также об отдаленных последствиях заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Основные положения. Для СПКЯ характерны гиперандрогенизм, овulatoryная дисфункция и поликистозная структура яичников, выявляемая при УЗИ. Ключевая особенность синдрома — избыточная продукция андрогенов яичниками. У пациенток с СПКЯ повышен риск кардиометаболических и онкологических заболеваний, в том числе рака эндометрия.

Заключение. Для диагностики СПКЯ необходимо оценивать менструальную функцию и проявления андрогензависимой дерматопии, проводить УЗИ для оценки структуры яичников и гормональное тестирование для выявления гиперандрогемии. Обязательный компонент диагностического алгоритма — исключение заболеваний со сходными проявлениями.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, синдром Штейна — Левенталя, инсулинорезистентность, репродуктивный возраст, гирсутизм, олиго-/ановуляция, фенотипы, гиперандрогения.

Вклад авторов: Лазарева Л.М. — выбор тематики обзора, поиск литературных источников, написание текста; Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В. — поиск литературных источников; Сутурина Л.В. — определение цели и задач обзора, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лазарева Л.М., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В., Сутурина Л.В. СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы (обзор литературы). Доктор.Ру. 2020; 19(6): 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-50-56



Polycystic Ovary Syndrome in Women of Reproductive Age: Phenotypic Variety and Diagnostic Approaches. Review of Literature

L.M. Lazareva, E.M. Sharifulin, L.V. Belenkaya, L.V. Suturina

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction (a Federal Government-funded Scientific Institution), Russian Federation Ministry of Science and Higher Education; 16 Timiryazev St., Irkutsk, Russian Federation 664003

ABSTRACT

Objective of the Review: To systematize current information of the epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its phenotypes as well as its long-term sequelae in women of reproductive age.

Key Points: Typical manifestations of PCOS include hyperandrogenism, ovarian dysfunction, and a polycystic ovarian pattern identified by ultrasound. The key feature of this syndrome is ovarian overproduction of androgens. Patients with PCOS are at higher risk for cardiometabolic disorders and neoplasms, including endometrial cancer.

Conclusion: The diagnosis of PCOS requires assessment of the menstrual cycle and manifestations of androgen-dependent skin disorders, ultrasound evaluation of the ovarian structure, and hormonal testing for hyperandrogenemia. Ruling out disorders with similar manifestations is an essential component of the diagnostic process.

Keywords: polycystic ovary syndrome, Stein-Leventhal syndrome, insulin resistance, reproductive age, hirsutism, oligoovulation, anovulation, phenotypes, hyperandrogenism.

Contributions: Dr. L.M. Lazareva chose the subject of the review, searched for publications, and wrote the paper. Dr. E.M. Sharifulin and Dr. L.V. Belenkaya searched for publications. Dr. L.V. Suturina outlined the goal and objectives of the review, provided scientific editing, and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

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

For citation: Lazareva L.M., Sharifulin E.M., Belenkaya L.V., Suturina L.V. Polycystic Ovary Syndrome in Women of Reproductive Age: Phenotypic Variety and Diagnostic Approaches. Review of Literature. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 50–56. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-50-56

Лазарева Людмила Михайловна (*автор для переписки*) — к. м. н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ Минобрнауки России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>. E-mail: lirken@mail.ru

Шарифулин Эльдар Махарамович — аспирант, врач — акушер-гинеколог отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ Минобрнауки России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7245-9289>. E-mail: sharifulja@mail.ru (Окончание на с. 51.)

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) признан наиболее часто встречающейся эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста [1–6]. Распространенность СПКЯ существенно варьирует и неодинакова в различных популяциях. В частности, она различается в городских и сельских поселениях [7], а также зависит от расовой и этнической принадлежности [8, 9]. Среди женщин, обращающихся в медицинские учреждения, частота СПКЯ значительно выше популяционной и составляет от 46% по критериям диагностики Национальных институтов здоровья США (англ. National Institutes of Health, NIH) до 73,3% по Роттердамским критериям диагностики (описание критериев см. ниже. — *Прим. авт.*). В неселективной с медицинской точки зрения популяции женщин репродуктивного возраста распространенность СПКЯ по вышеназванным критериям колеблется от 4–6,6% до 6–21% соответственно [1, 5, 8, 10].

СПКЯ встречается у каждой четвертой пациентки с ожирением [11], а при клинических проявлениях гиперандрогенизма его частота достигает 72,6% [12].

СПКЯ характеризуется гиперандрогенией (ГА) и сложным спектром репродуктивных расстройств, таких как менструальная дисфункция, невынашивание беременности, бесплодие [13], а также ассоциирован с повышенным риском метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [14]. Кроме того, существует связь между СПКЯ и риском развития карциномы эндометрия, сердечно-сосудистых и церебральных катастроф [15], депрессии и психосексуальных расстройств [16], апноэ сна [3, 17]. Беременность у женщин с СПКЯ сопряжена с повышенным риском развития акушерских и перинатальных осложнений, включая гестационный диабет с макросомией плода [17]. Имеются сведения о том, что СПКЯ ассоциирован с более высокой частотой госпитализаций, не связанных с травмами и акушерскими факторами [3].

Первые описания СПКЯ опубликованы много лет назад [18, 19], тем не менее этиология и патофизиология этого расстройства продолжают активно изучаться. Доказана многофакторность СПКЯ [20], подчеркнута значение генетических и эпигенетических факторов в его развитии [21].

К основным механизмам патогенеза СПКЯ относят нарушения стероидпродуцирующей функции яичников [22] с увеличением продукции андрогенов и нарушением их преобразования в эстрогены, а также повышение уровня свободного тестостерона на фоне низкого содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [23]. В свою очередь, гиперандрогенизм ассоциирован с абдоминальным типом ожирения и изменениями липидного профиля [24]. Кроме того, СПКЯ характеризуется наличием гонадотропной дисфункции, что закономерно приводит к ановуляции или как минимум к недостаточности прогестерона [22]. Наряду с этим ановуляция и мелкокистозная трансформация яичников являются следствием так называемого фолликулярного ареста, ассоциированного с чрезмерной секрецией антимюллерового гормона (АМГ). 50–90% женщин с СПКЯ имеют гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [14],

которые усугубляют гиперандрогенизм, ожирение и овариальную дисфункцию [25].

Гиперандрогенизм и висцеральный тип ожирения, свойственные пациенткам с СПКЯ, сопровождаются дисбалансом между провоспалительными медиаторами, противовоспалительными цитокинами и, как следствие, хроническим системным воспалением и окислительным стрессом [26, 27]. Причем степень проявления системного воспалительного ответа прямо пропорциональна степени ожирения и ИМТ [28], тогда как выраженность окислительного стресса при СПКЯ от ИМТ не зависит [26]. Однако в клинической практике определение маркеров хронического воспаления и оксидативного стресса пока не распространено.

Исторически диагностика СПКЯ основана на критериях, утвержденных и представленных в различных консенсусах. Первые согласованные подходы к диагностике СПКЯ были предложены в апреле 1990 г. Национальным институтом здоровья детей и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер (англ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NICHD), входящим в состав NIH [29]. В 2003 г. в Роттердаме экспертами Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology) и Американского общества репродуктивной медицины (англ. American Society of Reproductive Medicine, ASRM) были приняты новые критерии диагностики СПКЯ [30]. В 2006 г. свою версию критериев предложили эксперты Общества по гиперандрогенизму и СПКЯ (англ. Androgen Excess and PCOS Society, AE-PCOS) [31]. Последнее руководство, посвященное диагностике СПКЯ и ведению пациенток с этим синдромом, было опубликовано в 2018 г. [3].

Согласно критериям NIH (1990), необходимым условием для диагностики СПКЯ являлось наличие олиго-/ановуляции и гиперандрогенизма (после исключения состояний с похожими симптомами) [29]. При этом обнаружение поликистозной структуры яичников по УЗИ не рассматривалось как обязательный признак СПКЯ. После принятия Роттердамского консенсуса (2003) диагностически значимым стало считаться наличие как минимум двух признаков из трех: олиго-/ановуляции, поликистозной структуры яичников, клинического и/или биохимического гиперандрогенизма. Введение данных критериев закономерно привело к увеличению частоты выявления СПКЯ за счет неандрогенного и овуляторного фенотипов. Критерии СПКЯ, принятые AE-PCOS (2006), концентрировались на проявлениях гиперандрогенизма, который был признан необходимым признаком СПКЯ. По мнению экспертов AE-PCOS, СПКЯ следовало диагностировать при обязательном наличии гиперандрогенизма в сочетании с менструальной и овуляторной дисфункцией и/или поликистозной структурой яичников по данным УЗИ [32]. В результате последующих обсуждений было принято решение рекомендовать для диагностики СПКЯ Роттердамский подход, охватывающий критерии как NIH (1990), так и AE-PCOS (2006), с обязательной идентификацией фенотипа СПКЯ [33].

Беленькая Лилия Васильевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ Минобрнауки России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>. E-mail: drblv@mail.ru

Сутурина Лариса Викторовна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ Минобрнауки России. 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>. E-mail: lsuturina@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 50.)

Предложена следующая классификация фенотипов СПКЯ:

- фенотип А — все признаки СПКЯ (клинический гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия, овуляторная дисфункция и поликистозные яичники по данным ультрасонографии);
- фенотип В — ГА и олиго-/ановуляция;
- фенотип С — ГА и поликистозная структура яичников по данным УЗИ;
- фенотип D — олиго-/ановуляция и поликистозная структура яичников по данным ультрасонографии [33].

Фенотип А (классический) считается наиболее тяжелым: он характеризуется всеми тремя Роттердамскими критериями. Ожирение и инсулинорезистентность, высокий уровень АМГ, хотя и не входят в диагностические критерии, тесно связаны с этим фенотипом [33].

Фенотип В (также классический (NIH) фенотип) отличается выраженной менструальной дисфункцией и характеризуется более высокой частотой инсулинорезистентности и метаболических нарушений по сравнению с негиперандрогенными формами СПКЯ [3, 33].

При фенотипе С (овуляторном) пациентки имеют повышенные уровни андрогенов и липидов в сыворотке крови [33], а также умеренную гиперинсулинемию с более низкой частотой метаболического синдрома и гирсутизма, чем при прочих фенотипах СПКЯ.

У пациенток с фенотипом D (неандрогенным) в нескольких исследованиях показаны максимальное количество регулярных менструальных циклов, наиболее низкая степень метаболических нарушений [3, 23]. У этих женщин регистрируются более низкие значения тестостерона и соотношения ЛГ/ФСГ в сыворотке крови, но значительно более высокие уровни ГСПГ в сравнении с пациентками с классическими фенотипами СПКЯ [34].

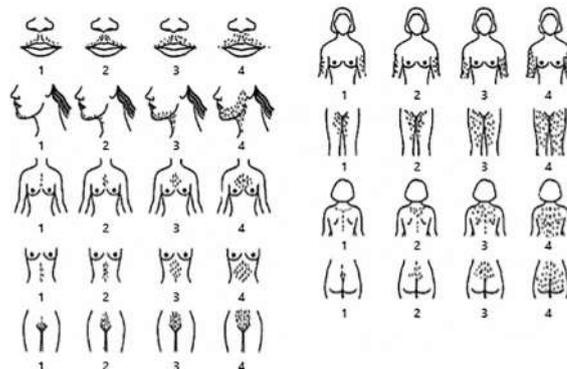
Некоторые данные свидетельствуют о том, что женщины с фенотипами СПКЯ А и В имеют более высокий риск стеатоза печени, чем пациентки с негиперандрогенным фенотипом заболевания и здоровые женщины. Самые высокие уровни АМГ также обнаружены в группах с классическими фенотипами СПКЯ [3].

В настоящее время диагностика синдрома основана на клинических и биохимических проявлениях ГА и овуляторной дисфункции, а также на результатах оценки ультразвуковой структуры яичников. Обновленные подходы к диагностике представлены в новом консенсусе (2018), который включает в себя рекомендации, базирующиеся на фактических данных, и затрагивает основные клинико-диагностические и лечебные аспекты СПКЯ [3].

Клиническими проявлениями гиперандрогенизма являются гирсутизм и (в меньшей степени) алопеция и акне. Термин «гирсутизм» означает чрезмерный рост терминальных волос у женщин и детей с мужским типом распределения. Для оценки гирсутизма в качестве показателя клинического гиперандрогенизма в настоящее время рекомендована стандартизированная модифицированная визуальная шкала Ферримана — Галлвея (D. Ferriman — J. Gallwey, mFG) [35]. При осмотре пациенток с подозрением на гирсутизм клиницисты должны оценивать наличие именно терминальных волос по мужскому типу оволосения на девяти различных участках тела (верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя часть спины, нижняя часть спины, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, бедро) (рис. 1) [35, 36].

Сумма баллов по шкале mFG ≥ 6 указывает на гирсутизм [3]. Однако пороговое значение mFG при диагностике

Рис. 1. Схематическое представление модифицированной шкалы Ферримана — Галлвея. Воспроизводится с разрешения авторов [36]
Fig. 1. Schematic representation of the modified Ferriman-Gallwey scale. Reproduced by permission of the authors [36]



гирсутизма может различаться в зависимости, например, от расы (табл.).

Избыточный рост волос сам по себе не всегда является отражением ГА и может быть обусловлен семейными/этническими особенностями, отклонениями в выработке кортикостероидов и гормона роста, нарушением функции щитовидной железы, гиперпролактинемией или применением лекарственных препаратов. Гирсутизм необходимо отличать от гипертрихоза, который чаще характеризуется локализованным ростом мягких тонких волос (преимущественно на предплечьях или голенях), хотя возможен и их генерализованный избыточный рост. Иногда у пациентки наблюдается как гирсутизм, так и гипертрихоз. Гипертрихоз обычно не является следствием гиперандрогенизма, но гиперандрогенемия может усугубить его [36].

Шкала mFG имеет недостатки, связанные с субъективностью оценки состояния по ней как со стороны пациентки, так и, в меньшей степени, со стороны врача. При самооценке пациентке сложно оценить степень гирсутизма в труднодоступных для осмотра местах (например, в области ягодиц), тогда как врач может испытывать затруднения, оценивая выраженность гирсутизма, если пациенткой используются различные способы удаления волос. Таким образом, полезно проводить как самооценку [50], так и подсчет баллов опытным специалистом [51].

Для оценки алопеции принята стандартная визуальная шкала Людвиг (рис. 2) [3].

Наличие акне при диагностике ГА принимается во внимание только в случаях его сочетания с другими проявлениями заболевания, в частности с гирсутизмом.

Оценка биохимического гиперандрогенизма наиболее актуальна при постановке диагноза СПКЯ и/или определении фенотипа в тех случаях, когда клинические признаки ГА (в частности, гирсутизм) слабо выражены или отсутствуют, например в азиатских популяциях.

Характерной особенностью СПКЯ является избыток тестостерона. На современном этапе оптимальным методом оценки концентраций общего тестостерона считается жидкостная хроматография с масс-спектрометрией. Кроме того, для диагностики гиперандрогенемии рекомендуется определение содержания свободного/биодоступного тестостерона с применением расчетных методов. При нормальных концентрациях общего и свободного тестостерона дополнительными

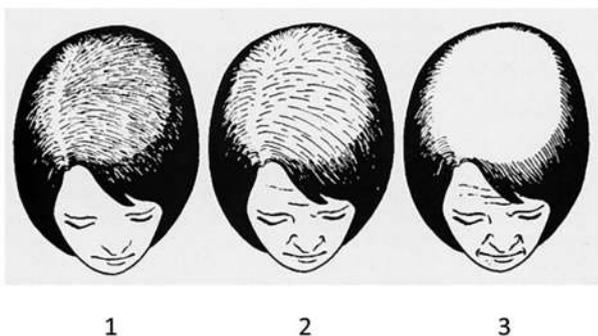
Критерии диагностики гирсутизма по шкале Ферримана — Галлвея в различных популяциях
Diagnostic criteria for hirsutism in various populations: the Ferriman-Gallwey score

Авторы, год / Reference, year	Страна / Country	Раса / Race	Минимальное пороговое значение шкалы / Minimal threshold score
Diamanti-Kandarakis E. et al. (1999)* [37]	Греция / Greece	европеоидная / Caucasian	6
Asunción M. et al. (2000) [38]	Испания / Spain	европеоидная / Caucasian	8
Zargar A.H. et al. (2002) [39]	Индия (Кашмир, Дардик) / India (Kashmir, Dardik)	азиатская / Asian	6
Sagsoz N. et al. (2004) [40]	Турция / Turkey	европеоидная / Caucasian	8
Cheewadhanarak S. et al. (2004) [41]	Тайланд, Китай / Thailand, China	азиатская / Asian	3
DeUgarte C.M. et al. (2006) [42]	США / USA	европеоидная, негроидная / Caucasian, black	8
Mehrabian F. et al. (2011) [43]	Иран / Iran	европеоидная / Caucasian	8
Teede H. et al. (2010) [44]	Австралия Australia	европеоидная / Caucasian	8
Zhao X. et al. (2011) [45]	Южный Китай / South China	азиатская / Asian	5
Kim J.J. et al. (2011) [46]	Корея / Korea	азиатская / Asian	6
Repaci A. et al. (2011) [47]	Италия / Italy	европеоидная / Caucasian	9
Escobar-Morreale H.F. et al. (2012) [48]	Испания / Spain	европеоидная / Caucasian	10
Li R. et al. (2012) [49]	Китай (10 провинций) / China (10 provinces)	азиатская / Asian	4 (усредненный балл / mean score)

Примечание. Знаком (*) отмечена работа, основанная на данных оригинальной шкалы Ферримана — Галлвея, в остальных случаях применялась модифицированная версия шкалы (mFG).

Note: * Denotes a publication whose authors used the original Ferriman-Gallwey scale. All other authors used the modified Ferriman-Gallwey (mFG) scale.

Рис. 2. Стадии андрогенной алопеции по шкале Людвиг [3]
Fig. 2. Classification of androgenic alopecia by the Ludwig scale [3]



маркерами ГА при СПКЯ могут быть повышенные уровни андростендиона и дегидроэпиандростерона [3].

Диагностика олиго-/ановуляции, овариальной дисфункции основана на оценке менструальной и/или овуляторной функции. В репродуктивном возрасте нарушенным считается менструальный цикл продолжительностью менее 21 или более 35 дней, так как доказано, что это коррелирует с олиго-/ановуляцией. Диагностическое значение имеет также наличие в анамнезе менее 8 менструальных циклов в год. При нормальной длительности менструального цикла необходимо оценивать овуляторную функцию путем не менее чем двукратного измерения уровня прогестерона в лютеиновой фазу [3].

В клинической оценке структуры яичников у сексуально активных женщин стандартом является трансвагинальное УЗИ. При использовании датчика частотой 8 МГц основаниями для диагностики поликистозных яичников считаются наличие 20 и более фолликулов хотя бы в одном яичнике, а также объем яичников, равный 10 мл и более, при присутствии доминантных фолликулов, кист или желтых тел. Подчеркнуто, что для диагностики СПКЯ объем яичников — значительно более надежный параметр, чем число фолликулов, особенно при использовании ультразвуковой аппаратуры, не обладающей современными характеристиками. У пациенток с ГА и нерегулярными менструальными циклами УЗИ органов малого таза не является необходимым для постановки диагноза СПКЯ, однако имеет значение для уточнения клинического фенотипа заболевания. Кроме того, в консенсусе 2018 г. протокол УЗИ органов малого таза рекомендован для повышения качества исследования [3].

Известно, что пациентки с СПКЯ имеют более высокие уровни АМГ, чем здоровые женщины [52], доказана корреляция концентрации АМГ с количеством антральных фолликулов вне зависимости от менструального цикла [52]. Появилась гипотеза о том, что АМГ может быть не просто маркером количества фолликулов, а эндокринным сигналом, играющим ключевую роль в патогенезе СПКЯ [53]. Замечено также, что уровень АМГ снижается с возрастом, при уменьшении клинических проявлений СПКЯ [54]. В связи с этим некоторые авторы рассматривают АМГ как биомаркер СПКЯ, и овариальной дисфункции в частности [55, 56]. Однако данный маркер не используется в рутинной клинической

практике из-за недостаточной надежности лабораторных тест-систем [57], изменчивости уровней гормона [54].

У пациенток с СПКЯ, независимо от степени ожирения, типа распределения жировой ткани и уровней андрогенов, часто выявляются резистентность к инсулину и гиперинсулинемия. Женщины с СПКЯ имеют высокий риск развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа [3]. В связи с вышеизложенным у всех женщин с СПКЯ должен оцениваться исходный гликемический статус [3]. Диагностика нарушений углеводного обмена основана на определении уровней глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови натощак.

У женщин с СПКЯ группы высокого риска рекомендуется проведение перорального теста на толерантность к глюкозе [3]. К группе риска относятся женщины европеоидной расы с ИМТ более 25 кг/м² и азиатской расы с ИМТ более 23 кг/м², пациентки с нарушениями углеводного обмена (гипергликемией натощак, нарушением толерантности к глюкозе или гестационным диабетом) в анамнезе, женщины с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету и гипертонической болезни, а также представительницы этнических групп с высоким риском нарушений углеводного обмена [3]. Учитывая риск гестационного диабета, всем женщинам с СПКЯ следует предлагать тест на толерантность к глюкозе при планировании беременности или обращении по поводу бесплодия [3].

Появляется все больше подтверждений того, что обструктивное апноэ во сне (ОА) должно рассматриваться в качестве фактора риска кардиометаболических нарушений при СПКЯ. ОА является относительно распространенным синдромом, характеризующимся хроническим нарушением сна в виде рецидивирующей полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна. Стандартным диагностическим тестом в отношении ОА признана ночная полисомнография. Тяжесть ОА обычно оценивают по индексу апноэ-гипопноэ, который представляет собой общее количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час сна, зафиксированное во время полисомнографии. ОА проявляется чрезмерной сонливостью в дневное время, когнитивной дисфункцией, снижением качества жизни и повышением риска несчастных случаев. Существуют также убедительные доказательства того, что ОА способствует развитию артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена. Доказано, что у взрослых пациенток с СПКЯ риск развития ОА в 9,74 раза выше, чем у женщин аналогичного возраста, не имеющих этого заболевания [58].

Чтобы своевременно выявить симптомы, связанные с ОА (храп, ощущение утомления и усталости после сна, сонливость и разбитость в дневное время, признаки депрессии), рекомендуется проводить скрининг пациенток с СПКЯ, используя соответствующие опросники. Пациенткам, вошедшим в группу риска по ОА, рекомендовано дальнейшее обследование с помощью ночной полисомнографии [3].

Первые ссылки на связь рака эндометрия и СПКЯ были опубликованы в 1949 г., всего через 14 лет после первого классического описания СПКЯ Ф. Штейном и М. Левенталем [19]. В современных исследованиях также отмечена высокая частота встречаемости гистологически подтвержденных патологий состояний эндометрия, в том числе хронического эндометрита, у таких больных [59]. У пациенток с классическим (по критериям NIH) СПКЯ риск развития рака эндометрия в ≤ 6 раз превышает популяционный [60], причем часто сохраняется до менопаузы. Вместе с тем в большинстве

случаев опухоли являются высокодифференцированными и имеют благоприятный прогноз [61]. Наличие аномального эндометрия у пациенток, имеющих СПКЯ и нарушение в связи с этим процессов децидуализации и плацентации [62], сопровождается более частым развитием патологии беременности: невынашивания, преждевременных родов, преэклампсии и артериальной гипертензии беременных [63].

Для своевременного выявления патологических состояний эндометрия при СПКЯ проводится обследование с помощью трансвагинального УЗИ. Пациенткам с утолщенным эндометрием и/или имеющим факторы риска, например длительную аменорею, аномальные маточные кровотечения или лишний вес, рекомендуется биопсия эндометрия. Вместе с тем стандартизованных критериев и алгоритмов формирования групп риска для своевременного выявления патологических состояний эндометрия и прогнозирования клинических исходов у женщин с СПКЯ до настоящего времени не разработано. Поэтому предложено информировать пациенток с синдромом об имеющихся у них рисках [61].

Внимание исследователей традиционно привлекает связь СПКЯ с депрессивными и тревожными симптомами. В различных странах и регионах проведено больше 30 исследований, в которых оценивались риски возникновения умеренных и тяжелых симптомов депрессии у женщин при наличии и отсутствии СПКЯ. В результате было отмечено, что у пациенток с СПКЯ вероятность возникновения депрессии выше, чем у женщин, не имеющих этого синдрома. Однако исследования имели недостатки, основным из которых стало то, что авторы сравнивали госпитальные группы с контролем из популяции [64]. Кроме того, остаются недостаточно изученными географические и расовые особенности распространенности депрессии у пациенток с СПКЯ.

Согласно последним рекомендациям (2018), следует выполнять скрининг тревожных и депрессивных симптомов у всех женщин при постановке диагноза СПКЯ [3]. В случае выявления эмоционального неблагополучия предложено привлекать квалифицированных специалистов и проводить психологическую терапию или фармакологическое лечение в соответствии с региональными практическими рекомендациями. Однако до настоящего времени не определен оптимальный интервал для осуществления скрининга тревожных и депрессивных симптомов у пациенток с СПКЯ. Кроме того, при скрининге необходимо учитывать сопровождающие СПКЯ факторы риска эмоциональных нарушений (такие как бесплодие, невынашивание беременности, ожирение, гирсутизм), а также принимать во внимание использование препаратов, способных провоцировать и усугублять депрессивные расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой гетерогенное заболевание со сложным этиопатогенезом, включающим в себя генетические, эпигенетические, этнические компоненты, которые при взаимодействии друг с другом участвуют в формировании фенотипа и определяют отдаленные последствия синдрома.

Основными проявлениями СПКЯ являются гиперандрогенизм, овариальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозные изменения яичников. У значительного числа пациенток с СПКЯ имеются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышенный риск развития метаболических осложнений, а также репродуктивных нарушений и патологических состояний эндометрия. Женщины с СПКЯ подвержены риску

развития депрессивных состояний, которые коррелируют с избытком андрогенов и гиперинсулинизмом; депрессии характеризуются хроническим течением и обуславливают снижение качества жизни.

Таким образом, современные подходы к диагностике СПКЯ предусматривают оценку основных клинических проявлений заболевания, а также исключение состояний со сходной симптоматикой и обязательную верификацию клинического

фенотипа СПКЯ. Принимая во внимание повышенные риски нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессивных состояний при СПКЯ (особенно у женщин с ожирением), ведение пациенток следует осуществлять на междисциплинарной основе.

Своевременная диагностика СПКЯ является необходимым условием раннего начала терапии и, соответственно, профилактики его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(6): 2745–9. DOI: 10.1210/jc.2003-032046
- Yildiz B.O., Bozdogan G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2012; 27(10): 3067–3. DOI: 10.1093/humrep/des232
- 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. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018; 89(3): 251–68. DOI: 10.1111/cen.13795
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P. et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1510–20.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
- Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(3): 211–23. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
- Deswal R., Nanda S., Ghalaut V.S., Roy P.S., Dang A.S. Cross-sectional study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in rural and urban populations. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 146(3): 370–9. DOI: 10.1002/ijgo.12893
- Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 28–38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
- Wolf W.M., Wattick R.A., Kinkade O.N., Olfert M.D. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018; 15(11): 2589. DOI: 10.3390/ijerph15112589
- Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots L.R., Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83(9): 3078–82. DOI: 10.1210/jcem.83.9.5090
- Kataoka J., Larsson I., Björkman S., Eliasson B., Schmidt J., Stener-Victorin E. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity — Effects of a structured weight loss programme. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019; 91(6): 750–8. DOI: 10.1111/cen.14098
- Zreik R.S., Nasrallah M.P. The prevalence of endocrinopathies among Lebanese women presenting with hirsutism to an endocrine clinic. *J. Med. Liban.* 2014; 62(1): 27–32. DOI: 10.12816/0002624
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007; 370(9588): 685–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
- Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012; 33(6): 981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034
- Legro R.S., Kunselman A.R., Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Med.* 2001; 111(8): 607–13. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
- Teede H.J., Misso M.L., Boyle J.A., Garad R.M., McAllister V., Downes L. et al. Translation and implementation of the Australian-led PCOS guideline: clinical summary and translation resources from the International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Med. J. Aust.* 2018; 209(7): S3–8. DOI: 10.5694/mja18.00656
- Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J., Fan X.J., Huang R.D., Chen H.Y. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 56. DOI: 10.1186/1477-7827-11-56
- Лесной С.К. Частичная резекция яичников при олигоменорее и аменорее. *Акушерство и гинекология.* 1928; 7: 16–9. [Lesnoi S.K. Partial ovarian resection in oligomenorrhea and amenorrhea. *Obstetrics and Gynecology.* 1928, 7: 16–9 (in Russian)]
- Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29 (18): 1–191.
- Nehir Aytan A., Bastu E., Demiral I., Bulut H., Dogan M., Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 709–13. DOI: 10.3109/09513590.2016.1155208
- Zore T., Lizneva D., Brakta S., Walker W., Suturina L., Azziz R. Minimal Difference in Phenotype Between Adolescents and Young Adults With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.* 2019; 111(2): 389–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.020
- Rojas J., Chávez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejías J. et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 719050. DOI: 10.1155/2014/719050
- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(2): 321–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698
- Carvalho L.M.L., Dos Reis F.M., Candido A.L., Nunes F.F.C., Ferreira C.N., Gomes K.B. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr. Regul.* 2018; 52(4): 208–21. DOI: 10.2478/enr-2018-0026
- Franks S., Hardy K. Androgen Action in the Ovary. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 452. DOI: 10.3389/fendo.2018.00452
- Di Segni C., Silvestrini A., Fato R., Bergamini C., Guidi F., Raimondo S. et al. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017; 125(8): 506–13. DOI: 10.1055/s-0043-111241
- Даренская М.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г. и др. Анализ про- и антиоксидантной активности крови у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2017; 8: 86–91. [Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeyeva Ya.G. et al. Evaluation of prooxidant and antioxidant blood activity in women with various phenotypes of polycystic ovary syndrome and infertility. *Obstetrics and Gynecology.* 2017, 8: 86–91. (in Russian)] DOI: 10.18565/aig.2017.8.86-91
- Sarray S., Madan S., Saleh L.R., Mahmoud N., Almawi W.Y. Validity of adiponectin-to-leptin and adiponectin-to-resistin ratios as predictors of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2015; 104(2): 460–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.007
- Zawadzki J.K., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach, polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F., eds. *Polycystic Ovary Syndrome.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992: 377–84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41–7. DOI: 10.1093/humrep/deh098
- Carmina E., Azziz R. Diagnosis, Phenotype, and Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.* 2006; 86 (Suppl. 1): S7–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.012

32. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(11): 4237–45. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
33. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
34. Panidis D., Tziomalos K., Papadakis E., Chatzis P., Kandaraki E.A., Tsourdi E.A. et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(3): 431–7. DOI:10.14310/horm.2002.1593
35. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 21: 1440–7. DOI: 10.1210/jcem-21-11-1440
36. Yildiz B.O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
37. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T., Filandra F.A., Tsianateli T.C., Spina G.G. et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(11): 4006–11. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6148
38. Asunción M., Calvo R.M., San Millán J.L., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H.F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(7): 2434–8. DOI: 10.1210/jcem.85.7.6682
39. Zargar A.H., Wani A.I., Masoodi S.R., Laway B.A., Bashir M.I., Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil. Steril.* 2002; 77(4): 674–8. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)03241-1
40. Sagsoz N., Kamaci M., Orbak Z. Body Hair Scores and Total Hair Diameters in Healthy Women in the Kirikkale Region of Turkey. *Yonsei Med. J.* 2004; 45(3): 483–91. DOI: 10.3349/ymj.2004.45.3.483
41. Cheewadhanaraks S., Peeyanjanjarassri K., Choksuchat C. Clinical Diagnosis of Hirsutism in Thai Women. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87(5): 459–63.
42. DeUgarte C.M., Woods K.S., Bartolucci A.A., Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(4): 1345–50. DOI: 10.1210/jc.2004-2301
43. Mehrabian F., Khani B., Kelishadi R., Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol. Pol.* 2011; 62(3): 238–42.
44. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010; 8: 41. DOI: 10.1186/1741-7015-8-41
45. Zhao X., Ni R., Li L., Mo Y., Huang J., Huang M. et al. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil. Steril.* 2011; 96(3): 792–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.040
46. Kim J.J., Chae S.J., Choi Y.M., Hwang S.S., Hwang K.R., Kim S.M. et al. Assessment of Hirsutism Among Korean Women: Results of a Randomly Selected Sample of Women Seeking Pre-Employment Physical Check-Up. *Hum. Reprod.* 2011; 26(1): 214–20. DOI: 10.1093/humrep/deq303
47. Repaci A., Gambineri A., Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 335(1): 30–41. DOI: 10.1016/j.mce.2010.08.002
48. Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(2): 146–70. DOI: 10.1093/humupd/dmr042
49. Li R., Qiao J., Yang D., Li S., Lu S., Wu X. et al. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 163(2): 165–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.023
50. Kazemi H., Ramezani Tehrani F., Minooe S., Khalili D., Azizi F. Women self-perception of excess hair growth, as a predictor of clinical hirsutism: a population-based study. *J. Endocrinol. Invest.* 2015; 38(8): 923–8. DOI: 10.1007/s40618-015-0264-0
51. Harborne L., Fleming R., Lyall H., Sattar N., Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(9): 4116–23. DOI: 10.1210/jc.2003-030424
52. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S. et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(12): 5957–62. DOI: 10.1210/jc.2003-030727
53. Tata B., Mimouni N.E.H., Barbotin A.L., Malone S.A., Loyens A., Pigny P. et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat. Med.* 2018; 24(6): 834–46. DOI: 10.1038/s41591-018-0035-5
54. Dewailly D., Andersen C.Y., Balen A., Broekmans F., Dilaver N., Fanchin R. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(3): 370–85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
55. Abbara A., Eng P.C., Phylactou M., Clarke S.A., Hunjan T., Roberts R. et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 656. DOI: 10.3389/fendo.2019.00656
56. Чернуха Г.Е., Каприна Е.К., Найдукова А.А. Новые возможности коррекции функции репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников. *Медицинский совет.* 2015; 9: 34–8. [Chernukha G.E., Kaprina E.K., Naidukova A.A. New prospects in the management of functional reproductive disorders associated with polycystic ovary syndrome. *Medical Council.* 2015; 9: 34–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-34-38
57. Pigny P., Gorisse E., Ghulam A., Robin G., Catteau-Jonard S., Duhamel A. et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 105(4): 1063–9.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.023
58. Tasali E., Van Cauter E., Ehrmann D.A. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(1): 36–42. DOI: 10.1210/jc.2005-1084
59. Шарифулин Э.М., Лазарева Л.М., Каня О.В., Стефаненкова А.А., Бельх Д.В., Сутурина Л.В. Состояние эндометрия при синдроме поликистозных яичников в репродуктивном возрасте. *Acta Biomed. Sci.* 2018; 3(3): 136–42. [Sharifulin E.M., Lazareva L.M., Kanya O.V., Stefanenkova A.A., Belykh D.V., Suturina L.V. Endometrial morphology in women of reproductive age with PCOS. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(3): 136–42. (in Russian)]. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.3.21
60. Navaratnarajah R., Pillay O.C., Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin. Reprod. Med.* 2008; 26(1): 62–71. DOI: 10.1055/s-2007-992926
61. Pitlonen T.T. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 66–79. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.008
62. Koster M.P., de Wilde M.A., Veltman-Verhulst S.M., Houben M.L., Nikkels P.G., van Rijn B.B. et al. Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2015; 30(12): 2829–37. DOI: 10.1093/humrep/dev265
63. Hart R., Doherty D.A. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(3): 911–9. DOI: 10.1210/jc.2014-3886
64. Sayyah-Melli M., Alizadeh M., Pourafkary N., Ouladsahebmadarek E., Jafari-Shobeiri M., Abbasi J. et al. Psychosocial Factors Associated with Polycystic Ovary Syndrome: a Case Control Study. *J. Caring Sci.* 2015; 4(3): 225–31. DOI: 10.15171/jcs.2015.023

Поступила / Received: 09.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2020

Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.С. Шматкова, Т.Д. Ковалева

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Хабаровск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: динамическая оценка клинического течения хронических форм цервицита и аэробного вагинита, характеристика микробного спектра цервикального канала и биотопа влагалища на фоне использования системной антимикробной терапии и терапии бактериофагом.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 34 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз рецидивирующего аэробного вагинита в сочетании с цервицитом. У всех пациенток проводили микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени отделяемого цервикального канала и влагалища с оценкой состояния биоценоза и выявлением патогенной микрофлоры. Клиническую эффективность системной антимикробной терапии и терапии бактериофагом оценивали в ходе шести визитов к гинекологу.

Результаты. Мониторинг состояния влагалищной синуситы на фоне комбинированной терапии системными антимикробными препаратами и бактериофагом показало, что количество *Lactobacillus* spp. достигло референсных значений у 97,05% пациенток. Статистически значимо снизилось число женщин, у которых количество микробных агентов условно-патогенной микрофлоры во влагалище (семейство *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ureaplasma* spp.) превышало референсные значения. В процессе лечения были элиминированы абсолютные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), вызывающие хронический воспалительный процесс в сочетании с представителями условно-патогенной микрофлоры цервикального канала в титре, превышающем референсные значения. В течение года у 94,11% пациенток не было рецидивов цервицита и аэробного вагинита.

Заключение. Получены клинические и микробиологические результаты, подтверждающие целесообразность использования комбинации антибиотиков и бактериофагов у пациенток с хроническими (рецидивирующими) формами сочетанных заболеваний (цервицитом, аэробным вагинитом) воспалительного генеза.

Ключевые слова: рецидивирующий аэробный вагинит, цервицит, системная антимикробная терапия, бактериофаг.

Вклад авторов: Пестрикова Т.Ю. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Юрасова Е.А. — сбор клинического материала и его обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания; Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. — отбор и обследование пациенток.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Шматкова А.С., Ковалева Т.Д. Проблемы диагностики и профилактики рецидивов при хронических цервицитах и вагинитах. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 57–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62

Difficulties in Diagnosing and Preventing Recurrence of Chronic Cervicitis and Vaginitis

T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova, A.S. Shmatkova, T.D. Kovaleva

Far East State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 35 Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, Russian Federation 680000

ABSTRACT

Study Objective: To perform periodic assessments of the clinical course of chronic cervicitis and aerobic vaginitis, and study the microbial spectrum of the cervical canal and vaginal microbiota in patients receiving systemic antimicrobial therapy and a bacteriophage.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Thirty-four patients, aged 18 to 45, with recurrent aerobic vaginitis and concomitant cervicitis, verified by clinical and laboratory examination, took part in the study. Microscopy and a molecular biology evaluation (real-time polymerase chain reaction) of cervical (from within the cervical canal) and vaginal discharge samples were done in all the women, as well as microbiota assessment and

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

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

Шматкова Александра Сергеевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: shura.palchikova@mail.ru

Ковалева Тамара Даниловна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: kov-express@mail.ru



identification of pathogenic agents. The clinical efficacy of systemic antimicrobial plus bacteriophage therapy was assessed during six visits to a gynecologist.

Study Results: Monitoring the vaginal synusia during combination treatment with systemic antimicrobial therapy and a bacteriophage showed that normal levels of *Lactobacillus* spp. were restored in 97.05% of the patients. There was a statistically significant decrease in the number of women with above-normal counts of opportunistic pathogens (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., and *Ureaplasma* spp.). The treatment eradicated absolute pathogens (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*), which cause chronic inflammation when associated with elevated opportunistic pathogen counts in the cervical canal. Follow-up over the course of one year showed that 94.11% of the patients had no recurrence of cervicitis or aerobic vaginitis.

Conclusion: The clinical and microbiological results of this study support the use of antibiotics combined with a bacteriophage in patients with chronic (recurrent) mixed (cervicitis and aerobic vaginitis) inflammatory disorders.

Keywords: recurrent aerobic vaginitis, cervicitis, systemic antimicrobial therapy, bacteriophage.

Contributions: Dr. T.Yu. Pestrikova was responsible for designing the study, reviewing relevant publications, writing the manuscript, and approving the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. E.A. Yurasova collected and processed clinical material, analyzed and interpreted data, and checked critically important content. Dr. A.S. Shmatkova and Dr. T.D. Kovaleva selected and examined patients.

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

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Shmatkova A.S., Kovaleva T.D. Difficulties in Diagnosing and Preventing Recurrence of Chronic Cervicitis and Vaginitis. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 57–62. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-57-62

ВВЕДЕНИЕ

Среди воспалительных заболеваний половых органов доля болезней шейки матки (цервицита) составляет 41,9%, она выявляется у 70% пациенток, обращающихся на амбулаторный прием. У 65,0–77,6% женщин отмечается переход заболевания в хроническую форму [1–3]. Хронический цервицит выделен в отдельную нозологию по МКБ-10: N72 [4, 5]. Точная распространенность аэробного вагинита не установлена. Частота аэробного вагинита колеблется в пределах 5–25% [6]. Чаще всего он встречается у женщин 21–30 лет (32,3%) [7]. Вагинит, включая хроническую форму, по МКБ-10 отнесен в рубрику N76 [5].

Наличие цервицита, вагинита сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике: воспалением тазовых органов, бесплодием, преждевременными родами, внутриутробными инфекциями; способствует развитию самопроизвольного аборта, внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения [3, 4, 6, 8, 9].

В современной научной литературе данные о хроническом рецидивирующем аэробном вагините немногочисленны. Схемы лечения рецидивов аэробного вагинита еще не разработаны. Отсутствуют четкие данные о лечении сочетанных форм хронического цервицита и вагинита.

Цель данного проспективного исследования — динамическая оценка клинического течения хронических форм цервицита и аэробного вагинита, характеристика микробного спектра цервикального канала и биотопа влагиалища на фоне использования системной антимикробной терапии и терапии бактериофагом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 34 пациентки, которые обратились в 2018–2019 гг. в женские консультации (№ 1, 3) КГБУЗ «Роддом № 1» г. Хабаровска (специализированный прием пациенток с рецидивирующими выделениями из влагиалища) с жалобами или проходили медицинский осмотр (без наличия жалоб). Группа наблюдения была сформирована на основании выявления у пациенток клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о наличии у них воспалительного процесса в цервикальном канале и влагиалище. Критерии включения:

- верифицированный диагноз цервицита и аэробного вагинита;

- возраст 18–45 лет;
- регулярные менструации;
- отсутствие беременности;
- информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола, включая половой покой на период лечения; согласие на соблюдение указаний и рекомендаций врача, наличие обратной связи с пациенткой в течение 3 месяцев с начала исследования (протокол этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ России № 1 от 25 января 2017 г.).

К критериям исключения относились:

- сифилис, гонорея; ВИЧ-инфекция;
- наличие психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии;
- алкоголизм и наркотическая зависимость в настоящее время либо в анамнезе;
- активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани; злокачественные заболевания;
- отказ от участия в исследовании, несоблюдение указаний и рекомендаций врача либо утрата обратной связи с пациенткой.

Для верификации диагноза, помимо клинического обследования (общего и гинекологического), у всех участниц производили микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР в реальном времени отделяемого цервикального канала и влагиалища с оценкой состояния биоценоза и выявлением патогенной микрофлоры (Фемофлор-16, Фемофлор-скрин, ООО «ДНК-технология», Россия). Полученные данные вносили в индивидуальные регистрационные анкеты, содержание которых впоследствии вводили в компьютерную базу данных.

Наблюдение за пациентками включало несколько визитов, целями которых были верификация диагноза и назначение адекватной терапии с последующим контрольным обследованием.

При первом визите (этап обследования выполнялся в течение 7 дней) изучались жалобы пациенток, гинекологический анамнез, оценивался гинекологический статус. Проводился забор материала для микроскопии мазков, ПЦР-диагностики, бактериологического исследования.

На втором визите (через 7 дней), по результатам обследования, пациенткам была назначена системная антимикробная терапия. При выявлении в цервикальном канале

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* (в титре более 10^4) и *Mycoplasma genitalium* назначали джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

При наличии у пациенток в исследуемом материале представителей условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus*, *Enterococcus* spp.) в титре, превышающем референсные значения, применялся амоксициллина клавуланат (по 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней).

Третий визит состоялся через 15–18 дней: проводились клиническое исследование и забор материала для микробиологического обследования для контроля эффективности antimicrobial терапии, назначался препарат Фагогин (гель). Фагогин применяют для нормализации микрофлоры и профилактики бактериальных инфекций влагалища. Фагогин содержит комплекс из 40 видов бактериофагов, подавляющих рост следующих патогенных бактерий:

- *Actinomyces* spp.;
- *Bacteroides* spp.;
- *Campylobacter* spp.;
- *Enterobacter* spp.;
- *Escherichia coli* spp.;
- *Gardnerella vaginalis*;
- *Haemophilus* spp.;
- *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp.;
- *Neisseria gonorrhoeae*;
- *Proteus* spp.;
- *Pseudomonas aeruginosa* spp.;
- *S. aureus* spp.;
- *Streptococcus* spp.

Фагогин 5–7 мл применяли 2–3 раза в день до исчезновения признаков бактериального воспаления в очаге поражения и/или клинических симптомов в течение 5 дней, но не более 14 дней [10].

Четвертый визит (через 14 дней после окончания приема Фагогина) включал осмотр и оценку субъективных и объективных данных (осмотр шейки матки и использование микроскопии мазка).

На пятом визите (через 7 дней от четвертого визита) определяли субъективные и объективные показатели, использовали микроскопию мазка, ПЦР-методику для характеристики биоценоза цервикального канала и влагалища.

Шестой визит был заключительным (через 7–10 дней от предыдущего визита). Проводилась итоговая оценка результатов лечения.

Эффективность лечебных мероприятий определялась по субъективным и объективным критериям. Субъективные критерии — жалобы пациенток (выделения из половых путей, зуд, боль, жжение, дискомфорт). К объективным критериям относились:

- клинические признаки воспаления цервикального канала и слизистой влагалища (отек, гиперемия, болезненность, патологические бели);
- лабораторные показатели при микроскопии мазка (повышенный уровень лейкоцитов в поле зрения — более 20 в цервикальном канале);
- достижение нормоценоза по результатам ПЦР в реальном времени, частота рецидивов через 1 и 2 месяца после окончания лечения.

Результаты проведенных исследований подвергнуты статистической обработке с вычислением относительных показателей, их ошибок, 95%-ного ДИ. Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались

различия при $p < 0,05$. Критерий Вилкоксона — непараметрический аналог парного критерия Стьюдента для сравнения данных до и после эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе первого визита нами проанализированы анамнестические данные и характер жалоб участниц.

Изучение анамнеза свидетельствовало о том, что длительность заболевания (цервицита, аэробного вагинита) у 31 (91,18%) женщины составила 3 года, у 3 (8,82%) — 3–5 лет. Несмотря на проводимую локальную терапию, у 10 (29,41%) пациенток наблюдалось 2 рецидива в течение года, у 14 (41,18%) — 3 рецидива, у 10 (29,41%) — 4 рецидива.

Изучение реализации репродуктивной функции показало, что у 11 (32,35%) женщин беременностей не было, у 12 (35,29%) были искусственные аборты, у 5 (14,71%) — внематочная беременность и самопроизвольные выкидыши, у 4 (11,76%) — неразвивающаяся беременность, у 2 (5,89%) — преждевременные роды.

Пациенток с жалобами было статистически значимо больше, чем без них: 22 (64,71%) против 12 (35,29%) ($p < 0,05$). Жалобы пациенток представлены в таблице 1.

По совокупности данных клинического (см. табл. 1) и лабораторного (табл. 2, 3) обследования у всех участниц верифицированы хронический рецидивирующий цервицит и аэробный вагинит.

Изменения клинической симптоматики в процессе лечения представлены в таблице 1. Как следует из приведенных данных, динамика субъективных ощущений на фоне проводимой терапии была положительной и статистически значимой начиная с третьего визита ($p < 0,05$) с дальнейшим улучшением показателей на четвертом и шестом визитах.

Наблюдалась также значимая положительная динамика объективных клинических параметров, первоначально она была отмечена на третьем визите, после курса системной antimicrobial терапии. На четвертом и шестом визитах статистически значимая положительная динамика сохранялась, за исключением 2 (5,89%) пациенток, у которых оставался венчик гиперемии вокруг зева.

Изменения лабораторных показателей на фоне назначенной терапии представлены в таблицах 2, 3.

Как следует из данных таблицы 2, статистически значимая положительная динамика в достижении референсных значений количества лейкоцитов ($p < 0,001$) в цервикальном канале и влагалище была получена только к пятому визиту, после назначения препарата Фагогин, за исключением 2 (5,89%) пациенток, у которых сохранялось повышенное число лейкоцитов в цервикальном канале. Мониторинг состояния влагалищной синуситы на фоне комбинированной терапии системными antimicrobial препаратами и бактериофагом Фагогин у пациенток группы обследования показало (см. табл. 3), что количество *Lactobacillus* spp. достигло референсных значений в 97,05% случаев ($p < 0,001$). Статистически значимо снизилось количество участниц, у которых количество микробных агентов (семейство *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ureaplasma* spp.) превышало референсные значения. В процессе лечения были элиминированы абсолютные патогены (*Ch. trachomatis*, *M. genitalium*), вызывающие хронический воспалительный

Субъективные и объективные показатели у пациенток группы обследования в процессе наблюдения (n = 34), 95%-ный доверительный интервал
Subjective and objective parameters in the study population (n =34) during the observation period, 95% confidence interval

Параметры / Parameter	Первый визит / First visit	Третий визит / Third visit	Четвертый визит / Fourth visit	Шестой визит / Sixth visit
<i>Субъективные параметры / Subjective parameters</i>				
Жалобы отсутствуют / No complaints	18,90; 51,69	41,94; 75,70*	78,95; 100,00**	78,95; 100,00**
Обильные влагалищные выделения / Abundant vaginal discharge	35,82; 70,06	8,98; 38,08*	0; 21,05**	78,95; 100,00**
Ощущение дискомфорта / Discomfort	8,98; 38,08	0; 13,95*	0; 21,05*	78,95; 100,00*
Зуд, жжение / Pruritus, burning	18,90; 51,69	0,71; 22,82 *	0; 21,05***	78,95; 100,00***
Наличие неприятного запаха / Malodor	24,30; 58,06	0; 13,95	0; 21,05	78,95; 100,00
<i>Объективные параметры / Objective parameters</i>				
Гиперемия стенок влагалища и вульвы / Vaginal and vulvar hyperemia	54,96; 86,22	35,82; 70,06*	0; 21,05***	0; 21,05***
Гиперемия эктоцервикса / Hyperemic exocervix	18,90; 51,69	0; 13,95***	0; 21,05***	0; 21,05***
Венчик гиперемии вокруг наружного зева / Ring-shaped erythema of the external os	54,96; 86,22	0; 13,95**	0; 13,95**	0; 13,95**
Обильные выделения из влагалища / Abundant vaginal discharge	24,30; 58,06	0; 13,95**	0; 21,05**	0; 21,05**
Выделения из цервикального канала / Discharge from the cervical canal (amount):				
• обильные / abundant	8,98; 38,08	0; 21,05	0; 21,05	0; 21,05
• умеренные / moderate	54,96; 86,22	86,05; 100,00***	86,05; 100,00***	86,05; 100,00***
• скудные / scarce	0; 13,95	0; 13,95	0; 13,95	0; 13,95
Характер выделений из цервикального канала / Discharge from the cervical canal (nature):				
• мутные / opaque	77,18; 99,29	8,98; 38,08**	0; 13,95**	0; 13,95**
• желтоватые / yellowish	0,71; 22,82	0; 21,05	0; 21,05	0; 21,05
• прозрачные / clear	0 (0; 21,05)	61,92; 91,02**	86,05; 100,00**	86,05; 100,00**
Слизистая влагалища розового цвета / Pink vaginal mucosa	0; 21,05	54,96; 86,22**	86,05; 100,00**	78,95; 100,00**
Слизистая шейки матки розового цвета / Pink cervical mucosa	0; 21,05	61,92; 91,02**	86,05; 100,00**	86,05; 100,00**

Примечание. Отличия от показателей первого визита статистически значимы: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,001$; (***) — $p < 0,01$.

Note: The difference from the visit 1 value was statistically significant: (*) — $p < 0.05$; (**) — $p < 0.001$; (***) — $p < 0.01$.

Результаты микроскопии мазков у пациенток группы обследования в динамике (n = 34), 95%-ный доверительный интервал
Changes in microscopy of discharge samples in the study population (n =34) over time, 95% confidence interval

Параметры / Parameter	Первый визит / First visit	Третий визит / Third visit	Пятый визит / Fifth visit
Количество лейкоцитов в цервикальном канале в пределах референсных значений (до 20 в поле зрения) / WBC in the cervical canal within normal range (up to 20 per HPF)	4,58; 30,70	8,98; 38,08	86,05; 100,0*
Количество лейкоцитов во влагалище выше референсных значений (до 30 в поле зрения) / WBC in the vagina above normal range (up to 30 per HPF)	0; 13,95	0; 13,95	0; 21,05
Количество лейкоцитов в цервикальном канале и во влагалище выше референсных значений / WBC in the cervical canal and vagina above normal range	61,92; 91,02	54,96; 86,22	0; 13,95*

* Отличия от показателей первого визита статистически значимы ($p < 0,001$).

* The difference from the visit 1 value was statistically significant ($p < 0.001$).

Характеристика микробного пейзажа генитального тракта у пациенток группы обследования до и после курса терапии системными антимикробными препаратами и Фагогином (n = 34), 95%-ный доверительный интервал
 Microbial composition of the genital tract in the study population (n = 34) before and after treatment with systemic antibiotics and Phagogyn, 95% confidence interval

Микроорганизмы / Microorganism	Первый визит / First visit	Пятый визит / Fifth visit
<i>Нормофлора / Normal flora</i>		
<i>Lactobacillus</i> spp. > 10 ⁷⁻⁹ КОЕ/мл / <i>Lactobacillus</i> spp. > 10 ⁷⁻⁹ CFU/ml	29,95; 64,15	91,25; 100,0*
<i>Факультативно-анаэробные микроорганизмы / Facultative anaerobic microorganisms</i>		
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> > 10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл / <i>Enterobacteriaceae</i> > 10 ⁴⁻⁵ CFU/ml	38,86; 72,09	0; 13,95*
<i>Streptococcus</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл / <i>Streptococcus</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵ CFU/ml	32,86; 67,14	0; 5,8*
<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме <i>aureus</i>) > 10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл / <i>Staphylococcus</i> spp. (except <i>aureus</i>) > 10 ⁴⁻⁵ CFU/ml	24,30; 58,06	0; 5,8*
<i>Облигатно-анаэробные микроорганизмы / Obligate anaerobic microorganisms</i>		
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp. > 10 ⁶ КОЕ/мл / <i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp. > 10 ⁶ CFU/ml	65,55; 93,27	4,58; 30,7*
<i>Eubacterium</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Eubacterium</i> spp. > 10 ⁴ CFU/ml	0,71; 22,82	0; 5,8
<i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp. > 10 ⁴ CFU/ml	16,31; 48,39	0; 13,95**
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp. > 10 ⁴ CFU/ml	0,71; 22,82	0; 21,05
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл / <i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵ CFU/ml	8,98; 38,08	0; 5,8**
<i>Peptostreptococcus</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Peptostreptococcus</i> spp. > 10 ⁴ CFU/ml	16,31; 48,39	2,84; 8,73*
<i>Возбудители инфекций, передаваемых половым путем / Agents causing sexually-transmitted infections</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6,73; 34,45	0; 21,05
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2,57; 26,85	0; 21,05
<i>Возбудители заболеваний вирусной этиологии / Viral pathogens</i>		
Цитомегаловирусы / Cytomegaloviruses	0; 13,95	0; 21,05
<i>Микроорганизмы класса Mollicutes / Mollicutes</i>		
<i>Ureaplasma</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Ureaplasma</i> spp. > 10 ⁴ CFU/ml	18,90; 51,69	0; 5,8*
<i>Mycoplasma hominis</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл / <i>Mycoplasma hominis</i> > 10 ⁴ CFU/ml	2,57; 26,85	0; 21,05

* P < 0,001.

** P < 0,01.

процесс совместно с представителями условно-патогенной микрофлоры в цервикальном канале. Не обнаружены при контрольном исследовании и цитомегаловирусы.

Дальнейшее наблюдение свидетельствовало о том, что в течение года у 32 (94,11%) пациенток не было рецидивов цервицита и аэробного вагинита (p < 0,001). У 2 (5,89%) женщин при дальнейшем обследовании выявлена дисплазия тяжелой степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящим вызовом для современной медицины можно считать выход из-под врачебного контроля инфекций, которые ранее считались безобидными или легкоуправляемыми у большинства пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы наряду с усилением болезнетворных свойств приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам — антибиотикам. По мнению большинства исследователей, в усилении патогенных свойств условно-патогенных микроорганизмов виновно массовое и бесконтрольное назначение антибиотиков [3, 6, 8, 9]. В 2012 г. председатель ВОЗ Маргарет Чен сообщила о вступлении

мира в постантибиотическую эру, когда люди начнут гибнуть от банальной царапины.

Следует отметить, что лидирующей причиной и хронического воспаления, и гнойно-септических осложнений становятся полимикробные ассоциации: чаще всего врач в своей практической деятельности сталкивается с микст-инфекцией, представленной грамотрицательными аэробными и анаэробными возбудителями, причем повреждающее воздействие на органы репродуктивной системы при таких ассоциациях значительно усиливается [11].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев (64,71%) причиной воспалительного процесса в цервикальном канале были представители условно-патогенной микрофлоры (p < 0,01), а у 12 (35,29%) женщин абсолютные патогены (*Ch. trachomatis*, *M. genitalium*) сочетались с условно-патогенной микрофлорой. Рецидивирующий процесс во влагалище у всех (100,0%) пациенток был обусловлен только микроорганизмами, относящимися к условно-патогенной микрофлоре (p < 0,001).

В настоящее время во многих западных странах исследователи вновь заинтересовались терапевтическими возмож-

ностями бактериофагов. Причиной тому стала катастрофически нарастающая антибиотикорезистентность микроорганизмов, особенно стафилококков [11].

В своем исследовании мы получили статистически значимое снижение количества микробных агентов (семейство *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp.), уровни которых ранее превышали референсные значения, поскольку именно на данных агентов непосредственное влияние оказывает препарат Фагогин.

Ряд исследователей подчеркивают целесообразность использования бактериофагов в лечении воспалительных процессов. Бактериофаги оказывают литическое действие, стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: фагоцитоз, активность нейтрофилов; а также повышают уровни Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование [12–15]. Так, частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического кольпита на протяжении

6 месяцев наблюдения после использования поливалентного бактериофага снизилась в 4,2 раза [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальная микрофлора является индикатором состояния здоровья женщины, она представляет собой динамическую систему, реагирующую на изменения гормонального и иммунологического статуса при различных патологических состояниях [17, 18], поэтому архиважно ее восстановление после лечения воспалительных заболеваний гениталий.

В своем исследовании мы оценили эффективность системной терапии антибиотиками в сочетании с бактериофагом Фагогином у пациенток с хроническими формами рецидивирующего цервицита и аэробного вагинита. Получены клинические и микробиологические результаты, подтверждающие целесообразность использования комбинации антибиотиков и бактериофагов у пациенток с хроническими формами сочетанных заболеваний (цервицитом, аэробным вагинитом) воспалительного генеза. Эффективность лечебных мероприятий подтверждает отсутствие рецидивов заболевания в течение года у 94,11% пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н. Особенности лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита. Эффективная фармакотерапия. 2013; 8: 42–9. [Maltseva L.I., Farrakhova L.N. Treatment of HPV-associated cervicitis. Effective Pharmacotherapy. 2013; 8: 42–9. (in Russian)]
2. Посисеева Л.В. Современные подходы к терапии вирусных инфекций в гинекологии. Гинекология. 2015; 2: 27–31. [Posiseeva L.V. Current approaches to the treatment of viral infections in gynecology. Gynecology. 2015; 2: 27–31. (in Russian)]
3. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., Manukhin I.B., eds. Gynecology: National guide. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 p. (in Russian)]
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: Издательство журнала Status Praesens; 2014. 832 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Uterine cervix, vagina, vulva: Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic corrective procedures. M.: Publishing House of Status Praesens; 2014. 832 p. (in Russian)]
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство и гинекология). Десятый пересмотр. М.; 2004. 268 с. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Obstetrics and Gynecology). Tenth revision. M.; 2004. 268 p. (in Russian)]
6. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., ред. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019. 53 с. [Prilepskaya V.N., Kira E.F., eds. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by abnormal genital-tract discharge in women. M.; 2019. 53 p. (in Russian)]
7. Dermendjiev T., Pehlivanov B., Hadjieva K., Stanev S. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis. Akush. Ginekol. (Sofia). 2015; 54(9): 4–8.
8. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., eds. Guide to ambulatory and outpatient care in obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. (in Russian)]
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра; 2009. 243 с. [Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Inflammatory diseases in gynecology. M.: Litterra; 2009. 243 p. (in Russian)]
10. Инструкция по применению препарата Фагогин. URL: <https://mydoctorok.ru/mazi/fagogin-gel.html#i-5> (дата обращения — 15.07.2019). [Prescribing information on Phagogyn. URL: <https://mydoctorok.ru/mazi/fagogin-gel.html#i-5> (Accessed July 15, 2019). (in Russian)]
11. Степанова Н.Р., Геворкян М.А. Бактериофагу: аспекты применения в акушерстве и гинекологии. Медицинский совет. 2015; 9: 10–14. [Stepanova N.R., Gevorkyan M.A. Bacteriophages: application in obstetrics and gynecology. Medical Council. 2015; 9: 10–14. (in Russian)]
12. Dabrowska K., Switała-Jelen K., Opolski A., Weber-Dabrowska B., Gorski A. Bacteriophage penetration in vertebrates. J. Appl. Microbiol. 2005; 98(1): 7–13. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2004.02422.x
13. Barr J.J. A bacteriophages journey through the human body. Immunol. Rev. 2017; 279(1): 106–22. DOI: 10.1111/imr.12565
14. Bary A.O., Mege J.L., Ghigo E. Hijacked phagosomes and leukocyte activation: an intimate relationship. J. Leukoc. Biol. 2011; 89(3): 373–82. DOI: 10.1189/jlb.0510270
15. Nguyen S., Baker K., Padman B.S., Patwa R., Dunstan R.A., Weston T.A. et al. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers. MBio. 2017; 8(6): pii: e01874–17. DOI: 10.1128/mBio.01874-17
16. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. Рус. мед. журн. 2015; 1: 14–18. [Budanov P.V., Novakhova Zh.D., Churganova A.A. An alternative to antibacterial therapy in obstetrics and gynecology. Russian Medical Journal. 2015; 1: 14–18. (in Russian)]
17. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения. Доктор.Ру. 2018; 6(150): 30–3. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. The effectiveness of treatment for bacterial vaginosis and concomitant cervicitis. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 30–3. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33
18. Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007; 21(3): 355–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002

Поступила / Received: 16.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2020



Особенности лечения вагинальных инфекций во время подготовки к гинекологическим операциям

С.В. Апресян^{1, 2, 3}, О.А. Слюсарева⁴, В.С. Апресян²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

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

³ Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: усовершенствовать подходы к лечению вагинальных инфекций у пациенток в предоперационном периоде хирургических вмешательств на органах малого таза.

Дизайн: когортное проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 78 пациенток, направленных в гинекологический стационар на оперативное лечение по поводу миомы матки. По риску реализации инфекционно-воспалительных осложнений и тактике ведения участниц разделили на три когорты. Первую группу (контрольную) составили 16 женщин с нормальной микрофлорой влагалища по результатам рН-метрии влагалищной жидкости, бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей и диагностики инфекций методом полимеразной цепной реакции; они не получали лечение. Во вторую группу вошли 42 пациентки с бактериальным вагинозом (БВ), которые получали терапию препаратом молочной кислоты (5 дней), затем Нео-Пенотран Форте Л (7 дней) с последующим назначением препарата молочной кислоты (5 дней), в третью группу — 20 пациенток со смешанным вагинитом (СВ), у которых диагностировали вульвовагинальный кандидоз и БВ, они получали Нео-Пенотран Форте Л (7 дней).

Результаты. У 40 (95%) участниц второй группы через 14 дней после терапевтического курса (препарат с молочной кислотой + Нео-Пенотран Форте Л + препарат с молочной кислотой) отмечалось уменьшение выделений и улучшение состава микрофлоры влагалища — значение обсемененности составило не более 10^3 КОЕ/мл и увеличилось количество лактобактерий, спустя 3 месяца после хирургического лечения рецидивов заболевания у них не было. У 19 (95%) пациенток третьей группы через 14 дней после терапевтического курса (Нео-Пенотран Форте Л) также уменьшились выделения и улучшилась микрофлора влагалища — значение обсемененности составило не более 10^5 КОЕ/мл, грибы рода *Candida* не обнаружены, количество лактобактерий увеличилось незначительно; спустя 3 месяца после хирургического лечения рецидивы заболевания не выявлены. У всех 78 пациенток в послеоперационном периоде не зарегистрированы инфекционно-воспалительные осложнения.

Заключение. Большой процент выздоровления после одного курса лечения и довольно низкий процент рецидива в нашем исследовании (не более 5%) позволит рекомендовать Нео-Пенотран Форте Л для терапии БВ и СВ, в том числе одновременно с лечением сопутствующего заболевания, за счет отсутствия клинически значимого взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, что указано в инструкции по применению.

Ключевые слова: вагинальная инфекция, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метронидазол, миконазол.

Вклад авторов: Апресян С.В. — руководство, организация и координация клинического исследования, участие в обсуждении полученных результатов и формировании выводов, утверждение рукописи для публикации; Слюсарева О.А. — ведение медицинской документации, ведение пациенток, обработка и анализ результатов исследования, статистическая обработка данных; Апресян В.С. — участие в обработке первичной медицинской документации, сборе анамнеза, ведении пациенток, анализе литературы, статистическая обработка полученных результатов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Апресян С.В., Слюсарева О.А., Апресян В.С. Особенности лечения вагинальных инфекций во время подготовки к гинекологическим операциям. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 63–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-63-69

Treating Vaginal Infections during Preparation for Gynecological Surgery

S.V. Apresyan^{1, 2, 3}, O.A. Slyusareva⁴, V.S. Apresyan²

¹ A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 15 Lenskaya St., Moscow, Russian Federation 129327

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

³ Institute of Advanced Physician Training, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 70 Nizhnaya Pervomaiskaya St., Moscow, Russian Federation 105203

⁴ F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 1 Fortunatovskaya St., Moscow, Russian Federation 105187

Апресян Сергей Владиславович — д. м. н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. E-mail: sapresyan@mail.ru (Оончание на с. 64.)



ABSTRACT

Study Objective: To improve approaches to treating vaginal infections in women prior to operations on organs in the true pelvis.

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

Materials and Methods: Seventy-eight patients who were referred to a gynecological hospital for surgical treatment of uterine leiomyoma were included in the study. The participants were divided into three cohorts, by management strategy and risk of infectious and inflammatory complications. Group 1 (control) consisted of 16 women with normal vaginal microflora, as confirmed by pH measurement of vaginal fluid, stains and culture of genital discharge, and polymerase chain reaction for infections. These women did not receive treatment. Group 2 was made up of 42 patients with bacterial vaginosis (BV), who had received lactic acid for five days and then Neo-Penotran Forte L for seven days followed by another five-day course of lactic acid. Group 3 comprised 20 patients with mixed vaginitis (MV), who had been diagnosed with vulvovaginal candidiasis and BV. Group 3 patients received Neo-Penotran Forte L for seven days.

Study Results: Fourteen days after the treatment course (lactic acid + Neo-Penotran Forte L + lactic acid), reduced discharge and improved composition of the vaginal microflora (bacterial counts $\leq 10^3$ CFU/mL and increased counts of *Lactobacillus*) were observed in 40 Group 2 patients (95%). Three months after surgery no recurrences were reported in this group. Examination of the Group 3 patients 14 days after the treatment course (Neo-Penotran Forte L) showed that 19 of them (95%) also had reduced discharge and better composition of the vaginal microflora (bacterial counts $\leq 10^5$ CFU/mL, no *Candida* isolates, slightly increased counts of *Lactobacillus*). Three months after surgery there were no recurrences in this group. None of the 78 patients had infectious or inflammatory complications in the postoperative period.

Conclusion: The high cure rate with one course of treatment and relatively low rates of recurrence (less than 5%) observed in our study suggest that Neo-Penotran Forte L may be recommended for the treatment of BV and MV, including in combination with treatment for concomitant disorders, because it has no clinically relevant interactions with other medications, as is specified in its prescribing information.

Keywords: vaginal infection, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, metronidazole, miconazole.

Contributions: Dr. S.V. Apresyan was responsible for directing, organizing, and coordinating the clinical study participated in discussing the study results and drawing conclusions, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. O.A. Slyusareva maintained medical records, participated in patient management, processed and analyzed the study results, and did statistical analysis. Dr. V.S. Apresyan participated in processing medical source records, collecting medical histories, patient management, analyzing the literature, and statistical analysis of the study results.

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

For citation: Apresyan S.V., Slyusareva O.A., Apresyan V.S. Treating Vaginal Infections during Preparation for Gynecological Surgery. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 63–69. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-63-69

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в организации лечебно-процесса и медицинского наблюдения женщин репродуктивного возраста, терапия вагинальных инфекций (ВИ) остается актуальной проблемой, периодически требуется ее коррекция [1]. В настоящее время ВЗОМТ выявляются у 50–65% женщин репродуктивного возраста, и их частота не имеет тенденции к снижению.

Значительную роль в формировании ВЗОМТ играют ИППП, при этом дисбиозы (бактериальный вагиноз (БВ), урогенитальный кандидоз), неспецифические вагиниты, цервициты встречаются чаще, чем инфекции, вызываемые абсолютными патогенами [2].

Высокая распространенность ВИ среди всех ВЗОМТ является серьезной проблемой современной гинекологии [3–5]. К развитию клинических проявлений ВИ приводит нарушение динамического равновесия в саморегулирующейся экосистеме женских половых органов [6, 7]. Нарушение микробиоценоза влагалища связано с дисбалансом физиологического взаимодействия микроорганизмов во влагалищном биотопе и развитием дисбиоза, в результате чего увеличивается концентрация аэробных и анаэробных микроорганизмов и прогрессивно уменьшается концентрация лактобацилл, что приводит к снижению содержания молочной кислоты, кислотности влагалищного содержимого и росту числа анаэробов [3, 8, 9].

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды, и их количество зависит от состояния вагинального эпителия, которое напрямую связано с составом микрофлоры, а она, в свою очередь, реализует несколько механизмов, предохраняющих от инвазии или избыточного роста патогенов [2, 6].

Экологическая толерантность — способность организмов определенного биоценоза вынести колебания внеш-

них факторов. Факторами нарушения экологической толерантности влагалищного биотопа и локального иммунитета являются активная сексуальная жизнь, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматические и эндокринные заболевания, антибактериальная и иммуносупрессивная терапия, нарушение гигиены и недостаточность мышц тазового дна, что приводит к развитию воспалительного процесса, который проявляется непосредственно (в повреждении клеток инфекционным агентом) и опосредованно (путем выделения экзо- и эндотоксинов) [10].

Развитие ВИ как воспалительного, так и невоспалительного генеза нередко вызывает сочетанное воздействие двух патогенных факторов: БВ и вульвовагинального кандидоза (ВВК) [11–13]. При этом наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение патологического процесса, что часто приводит к увеличению частоты его рецидивирования [13–15]. Не вызывает сомнения тот факт, что нарушения микроценоза влагалища способствуют возникновению инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза, воспалительных заболеваний внутренних половых органов, внутриутробной инфекции у беременных [16].

С учетом полимикробного характера ВИ рациональность антимикробной терапии под вопросом, поскольку ее обязательными условиями являются элиминация возбудителя, безопасность, восстановление нарушенного микроценоза влагалища, что в итоге должно обеспечить нормальный титр лактобацилл с сохранением их функциональной активности и воспрепятствовать развитию суперинфекции [13, 17, 18].

Для терапии в подобных случаях могут применяться различные комбинированные препараты, губительно воздействующие как на патогенную бактериальную, так и на гриб-

Слюсарева Ольга Александровна (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ». 105187, Россия, г. Москва, Фортунатовская ул., д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>. E-mail: Lelechka.86@mail.ru
 Аapresyan Владислав Сергеевич — студент 6-го курса лечебного факультета Медицинского института ФGAOU BO РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: apresyanvlad@mail.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 63.)

ковую флору. В качестве такого медицинского средства идеально подойдет препарат в виде вагинальных свечей, содержащий метронидазол 750 мг, миконазол нитрат 200 мг и лидокаин 100 мг (Нео-Пенотран® Форте Л), компоненты которого устраняют причины возникновения БВ и ВВК, обладающий антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным и местным анестезирующим эффектом.

Для того чтобы быстро подавить микробиоценоз влагалища, требуется широкий спектр препаратов. Это вызвано прежде всего обилием видов бактерий, вирусов и грибов, которые наблюдаются на слизистой в период острой фазы заболевания. Как следствие, трудно переоценить важность принятия действенных профилактических и терапевтических мер перед операционным лечением, а также после трансвагинальных инвазивных процедур [19].

Таким образом, в настоящее время не ослабевает интерес к проблеме лечения ВИ, особенно при подготовке пациенток к гинекологическим операциям, что связано с высокой частотой встречаемости заболевания, рецидивирующих процессов, сложностями терапии и появлением новых лекарственных форм и подходов к лечению, с необходимостью предотвращения инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Цель исследования: усовершенствовать подходы к лечению ВИ у пациенток в предоперационном периоде хирургических вмешательств на органах малого таза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.Ф. Иноземцева ДЗМ» с 10.01.2018 г. по 30.04. 2018 г.

В когортное проспективное сравнительное исследование включены 78 пациенток, направленных в гинекологический стационар на оперативное лечение по поводу миомы матки.

По риску реализации инфекционно-воспалительных осложнений и тактике ведения участниц разделили на три когорты. Первую группу (контрольную) составили 16 женщин с нормальной микрофлорой влагалища по результатам pH-метрии влагалищной жидкости, бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей и диагностики инфекций методом ПЦР; они не получали лечение. Во вторую группу вошли 42 пациентки с БВ, которые получали терапию препаратом молочной кислоты (5 дней), затем Нео-Пенотран Форте Л (7 дней) с последующим назначением препарата молочной кислоты (5 дней), в третью группу — 20 пациенток со смешанным вагинитом (СВ), у которых диагностировали ВВК и БВ, они получали Нео-Пенотран Форте Л (7 дней).

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

Клинико-anamnestический метод — изучение жалоб, гинекологического анамнеза, особенностей течения вагинальных родов. У всех женщин оценивали соматический статус с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, pH-метрию влагалищной жидкости, бактериоскопическое, бактериологическое исследование отделяемого из половых путей, диагностику инфекций методом ПЦР для видовой идентификации и количественного анализа анаэробной и аэробной микрофлоры влагалища.

Результаты исследований оценивали до, через 14, 30 и 90 дней терапии.

Всем 78 пациенткам проведено хирургическое лечение по поводу миомы матки. Произведены лапароскопическая и вагинальная миомэктомия, гистерорезектоскопия.

Критерием эффективности терапии с клинических позиций являлось купирование симптомов основного заболевания. Под лабораторной эффективностью понимали снижение pH влагалищной жидкости, увеличение количественного содержания лактобактерий и уменьшение количества патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, определяемых микроскопическим, бактериологическим исследованием и количественной ПЦР, а также отсутствие инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде в течение 90 дней после хирургического вмешательства.

Случаи прогрессирования клинических симптомов и ухудшения клинической и лабораторной картины заболевания по окончании лечения расценивались как его клиническая неэффективность.

Безопасность и переносимость препаратов оценивали на основе регистрации нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний и лабораторных показателей.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования получены данные об анамнезе, особенностях оперативного вмешательства и течения послеоперационного периода.

При первом обращении пациентки второй и третьей групп жаловались на влагалищные выделения, почти всегда с неприятным запахом. Зуд, жжение, диспареуния и дизурия были более выражены у пациенток третьей группы, чем у больных второй группы ($p < 0,05$) (табл. 1). У участниц первой группы подобные жалобы отсутствовали.

Таблица 1 / Table 1

Жалобы пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) и смешанным вагинитом (СВ), n (%)

Complaints of patients with bacterial vaginosis (BV) and mixed vaginitis (MV), n (%)

Жалобы / Complaint	Пациентки с БВ / Patients with BV (n = 42)	Пациентки с СВ / Patients with MV (n = 20)
Зуд / Pruritus	2 (4,8)*	20 (100,0)*, **
Жжение / Burning	10 (23,8)*	20 (100,0)*, **
Неприятный запах / Malodor	42 (100,0)*	18 (90,0)*
Дизурия / Dysuria	2 (4,8)*	19 (95,0)*, **
Диспареуния / Dyspareunia	8 (19,0)*	17 (85,0)*, **

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

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

* The difference from the control group was statistically significant ($p < 0.05$).

** The difference from the BV group was statistically significant ($p < 0.05$).

Всем пациенткам второй группы с БВ, даже при отсутствии жалоб на зуд и жжение, назначался Нео-Пенторан Форте Л, поскольку их длительное время беспокоил неприятный запах из половых путей, при бактериоскопическом исследовании выявлялись ключевые клетки, при бактериологическом исследовании — *Gardnerella vaginalis*, что свидетельствовало о нарушении состояния вагинального эпителия, которое напрямую связано с составом микрофлоры. Поэтому с целью предотвращения возможности появления нежелательных явлений, таких как зуд, жжение, а также для использования одного препарата в проведенном исследовании назначался препарат Нео-Пентотран Форте Л.

Возраст обследуемых пациенток составил от 28 до 38 лет при среднем значении $32 \pm 2,1$ года. При анализе медико-социальной характеристики групп не выявлены статистически значимые различия в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, в ИМТ, частоте гинекологических и соматических заболеваний, количестве беременностей и их исходах (табл. 2).

При анализе результатов микроскопического исследования отделяемого из половых путей у пациенток первой группы доминировали лактобактерии, отсутствовали грам-отрицательная микробиота, споры, мицелий и псевдогифы. У женщин второй группы отмечалось малое количество лактобацилл, выявлялись ключевые клетки, единичные лейкоциты в поле зрения. У пациенток третьей группы найдены большое количество лейкоцитов, ключевые клетки и мицелий. Согласно рН-метрии влагалищной жидкости, у пациенток первой группы показатель рН составил $4,1 \pm 1,3$, второй — $4,8 \pm 0,3$, третьей — $5,8 \pm 1,3$.

Результаты бактериологического исследования показали, что у пациенток первой группы *Gardnerella vaginalis* и факультативно-анаэробные бактерии встречались в количествах, не превышающих 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. У участниц второй груп-

пы преобладала *Gardnerella vaginalis*, а в третьей группе — смешанная полиморфная флора (табл. 3). При оценке

Таблица 3 / Table 3

Результаты бактериологического исследования у пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) и смешанным вагинитом (СВ), n (%)

Culture results in patients with bacterial vaginosis (BV) and mixed vaginitis (MV), n (%)

Инфекционные агенты / Infectious agent	Пациентки с БВ / Patients with BV (n = 42)	Пациентки с СВ / Patients with MV (n = 20)
<i>Candida</i> spp.	0	20 (100,0)*, **
<i>Gardnerella vaginalis</i>	42 (100,0)*	20 (100,0)*
<i>Escherichia coli</i>	2 (4,8)	15 (75,0)*, **
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,4)	5 (25,0)*, **
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1 (5,0)*
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	2 (10,0)*, **
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (4,8)	4 (20,0)*, **

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

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

* The difference from the control group was statistically significant (p < 0.05).

** The difference from the BV group was statistically significant (p < 0.05).

Таблица 2 / Table 2

Медико-социальная характеристика пациенток

Medical and social characteristics of patients

Параметры / Characteristic	Первая группа / Group 1 (n = 16)	Вторая группа / Group 2 (n = 42)	Третья группа / Group 3 (n = 20)
Возраст, годы / Age, years (M ± m)	31,0 ± 3,2	35,0 ± 2,1	32,0 ± 1,8
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² (M ± m)	25,0 ± 2,2	23,4 ± 2,2	24,5 ± 1,2
Возраст менархе, годы / Age of menarche, years (M ± m)	15,0 ± 1,8	13,0 ± 0,8	13,0 ± 1,2
Возраст начала половой жизни, годы / Age of first intercourse, years (M ± m)	20,0 ± 4,2	21,0 ± 2,2	22,0 ± 1,2
Менструальная функция / Menstrual cycle, n (%):			
• не нарушена / not impaired	8 (50,0)	20 (47,6)	9 (45,0)
• нарушена / impaired	8 (50,0)	22 (52,4)	11 (55,0)
Первородящие / Primiparas	8 (50,0)	19 (45,2)	11 (55,0)
Исходы предыдущих беременностей / Outcomes of previous pregnancies, n (%):			
• роды / delivery	8 (50,0)	22 (52,4)	9 (45,0)
• искусственные аборты / artificial abortion	4 (25,0)	6 (14,3)	5 (25,0)
• выкидыш / spontaneous abortion	3 (18,7)	10 (23,8)	3 (15,0)
• внематочная беременность / ectopic pregnancy	1 (6,3)	4 (9,5)	3 (15,0)
Гинекологические заболевания / Gynecological disorders, n (%)	16 (100,0)	42 (100,0)	20 (100,0)
Хирургические вмешательства на органах малого таза / Surgery on organs in the true pelvis, n (%)	6 (37,5)	9 (21,4)	8 (40,0)
Соматические заболевания / Medical disorders, n (%)	8 (50,0)	10 (23,8)	7 (35,0)

результатов бактериологического исследования до и после лечения принимались во внимание только те микроорганизмы, КОЕ/мл которых превышали 10^4 .

Оценку эффективности лечебных мероприятий проводили с учетом динамики жалоб, клинической картины заболевания, лабораторных критериев и наличия послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений спустя 14, 30 и 90 суток после окончания лечения.

Спустя 14 суток после окончания лечения пациентки второй и третьей групп жалоб не предъявляли, у двух пациенток второй группы жалобы появились спустя 30 дней после терапии, у одной пациентки третьей группы — спустя 90 дней (табл. 4).

При анализе микроскопии отделяемого из половых путей спустя 14 суток после окончания лечения у пациенток второй группы отмечалось увеличение количества лактобацилл, ключевые клетки не выявлялись, были единичные лейкоциты в поле зрения. Данная картина сохранялась спустя 30 и 90 суток у 40 (95%) женщин, рецидив БВ диагностирован спустя 3 месяца после окончания лечения у 2 (4,8%) пациенток.

У участниц третьей группы при микроскопии лейкоцитов было 10–15 в поле зрения, спустя 14 и 30 суток после окончания лечения у 20 (100%) женщин не визуализировались ключевые клетки и мицелий, спустя 90 суток у 1 (5%) пациентки диагностировался рецидив заболевания.

pH-метрия влагалищной жидкости показала, что у 40 (985%) пациенток второй группы pH составил $4,1 \pm 0,3$ спустя 30 и 90 суток после окончания лечения, у 19 (95%) больных третьей группы — $4,2 \pm 0,2$.

По данным бактериологического исследования (табл. 5), в группе БВ значение обсемененности составило не более 10^3 КОЕ/мл в течение всего периода наблюдения, *Gardnerella vaginalis* выявилась лишь спустя 90 суток после окончания лечения у 2 (4,8%) пациенток. В группе СВ значение обсемененности составило не более 10^5 КОЕ/мл, грибы рода *Candida* не обнаружены спустя 14 и 30 суток после окончания лечения, у одной пациентки через 90 суток выявлены грибы рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis* и *Enterococcus faecalis*.

Таблица 4 / Table 4

Динамика жалоб пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) и смешанным вагинитом (СВ) в ходе лечения, n (%)

Changes in complaints of patients with bacterial vaginosis (BV) and mixed vaginitis (MV) during treatment, n (%)

Жалобы / Complaint	Пациентки с БВ / Patients with BV (n = 42)				Пациентки с СВ / Patients with MV (n = 20)			
	до лечения / before treatment	через 14 дней / after 14 days	через 30 дней / after 30 days	через 90 дней / after 90 days	до лечения / before treatment	через 14 дней / after 14 days	через 30 дней / after 30 days	через 90 дней / after 90 days
Зуд / Pruritus	2 (4,8)	0	0	0	20 (100,0)	0*	0*	1 (5,0)*
Жжение / Burning	10 (23,8)	0*	0*	2 (4,8)*	20 (100,0)	0*	0*	1 (5,0)*
Неприятный запах / Malodor	42 (100,0)	0*	2 (4,8)*	2 (4,8)*	18 (90,0)	0*	0*	1 (5,0)*
Дизурия / Dysuria	2 (4,8)	0	0	0	19 (95,0)	0*	0*	0*
Диспареуния / Dyspareunia	8 (19,0)	0*	0*	1 (2,4)*	17 (85,0)	0*	0*	1 (5,0)*

* Отличия от исходного значения статистически значимы ($p < 0,05$).

* The difference from the baseline value was statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 5 / Table 5

Результаты бактериологического исследования у пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) и смешанным вагинитом (СВ) до и после лечения, n (%)

Culture results in patients with bacterial vaginosis (BV) and mixed vaginitis (MV) before and after treatment, n (%)

Инфекционные агенты / Infectious agent	Пациентки с БВ / Patients with BV (n = 42)				Пациентки с СВ / Patients with MV (n = 20)			
	до лечения / before treatment	через 14 дней / after 14 days	через 30 дней / after 30 days	через 90 дней / after 90 days	до лечения / before treatment	через 14 дней / after 14 days	через 30 дней / after 30 days	через 90 дней / after 90 days
<i>Candida</i> spp.	0	0	0	0	20 (100,0)	0*	0*	1 (5)*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	42 (100,0)	0*	0*	2 (4,8)*	20 (100,0)	0*	0*	1 (5)*
<i>Escherichia coli</i>	2 (4,8)	0	0	0	15 (75,0)	0*	0*	0*
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,4)	0	0	0	5 (25,0)	0*	0*	1 (5)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	1 (5,0)	0	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	2 (10,0)	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (4,8)	0	0	0	4 (20,0)	0*	0*	0*

* Отличия от исходного значения статистически значимы ($p < 0,05$).

* The difference from the baseline value was statistically significant ($p < 0.05$).

Спустя 14 дней после окончания терапии и после получения удовлетворительных результатов лабораторных анализов проведено хирургическое лечение всех участниц по поводу миомы матки лапароскопическим, вагинальным доступом и гистерорезектоскопией. В раннем и позднем послеоперационном периоде у всех 78 пациенток отсутствовали инфекционно-воспалительные осложнения.

Осложнений, значимых побочных эффектов, состояний, связанных с ухудшением здоровья, не было ни у одной из 62 женщин, получавших Нео-Пенотран Форте Л.

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени стало известно, что микробиоценоз влагалища — динамическая и гораздо более сложная экосистема, чем считали ранее, но самое главное — состояние микрофлоры генитальной области самым серьезным образом влияет на здоровье женщины в целом [6].

Несмотря на научно-технический прогресс, попытки найти единственного возбудителя БВ и неспецифических вагинитов оказались нерезультативными. В последнее время появляется все больше свидетельств, что БВ и неспецифические вагиниты вызваны разбалансировкой всей вагинальной экосистемы, как в составе и структуре микробных сообществ влагалища, так и в количестве бактерий [20].

К группе риска развития ВИ относят пациенток, в анамнезе которых присутствуют перенесенные ВЗОМТ, нарушения менструального цикла, фоновые заболевания шейки матки, длительное использование внутриматочных контрацептивов, а также женщин, нерационально применявших антибактериальные препараты. По данным литературы, ВИ, вызванные сочетанным воздействием двух и более патогенных факторов, встречаются у 30% пациенток. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение заболевания [21].

В нашем исследовании нормальная микрофлора влагалища выявлена у 16 из 78 пациенток, готовящихся к оперативному лечению. Этот факт указывает на необходимость детального обследования женщин в предоперационном периоде для идентификации состава вагинальной микрофлоры.

Эффективность лечения ВИ определяют точное выявление возбудителя и назначение этиотропной терапии. Приемлемость препарата, использование единой лекарственной формы для лечения кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекций будет идеальным вариантом терапии. К наиболее безопасным местным препаратам, обладающим широким спектром активности, относится Нео-Пенотран Форте [20].

В исследовании установлено, что эффективность и безопасность рассмотренного препарата Нео-Пенотран Форте Л

в борьбе с БВ и СВ не вызывают сомнений. Главное преимущество препарата состоит в возможности его применения в терапии вагинитов, при этом степень поражения бактериями и природа воспалительного процесса не имеют значения, потому что препарат помогает справиться даже со смешанными инфекциями, не вызывая осложнений.

Нео-Пенотран Форте можно назначать при обнаружении начальных клинических проявлений ВИ вне зависимости от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения [12].

По данным различных авторов, эффективность препарата Нео-Пенотран Форте в отношении БВ составляет 89,5–95,2%, кандидозного вульвовагинита — 86,4–97,6%, трихомониаза — 80–86,4% [21–24].

Клинические испытания показали высокую эффективность препарата Нео-Пенотран Форте Л в подготовительном периоде, предшествующем гинекологическим операциям.

Российские исследователи продемонстрировали высокую эффективность применения в гинекологической практике нового препарата Нео-Пенотран Форте Л [19, 25]. Он содержит анестетик лидокаин, который оказывает быстрое обезболивающее действие, что особенно важно при ярко выраженных симптомах зуда, жжения и боли при ВИ. Препарат используют при лечении БВ, острых вагинитов различной, в т. ч. смешанной, этиологии, перед хирургическими вмешательствами в качестве санации и местного обезболивания у небеременных женщин.

Использование НеоПенотран Форте Л при подготовке к оперативному лечению у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями женских половых органов способствовало нормализации влагалищной флоры и эффективному восстановлению эпителия стенок влагалища после хирургических вмешательств [19]. Данные нашего исследования свидетельствуют об отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой процент выздоровления после одного курса лечения и довольно низкий процент рецидива в нашем исследовании (не более 5%) позволит рекомендовать НеоПенотран Форте Л для терапии бактериального вагиноза и смешанного вагинита, в том числе одновременно с лечением сопутствующего заболевания за счет отсутствия клинически значимого взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, что указано в инструкции по применению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горшкова О.В., Чижова Г.В., Молодцова Л.Ю., Морозова О.Н. Пути оптимизации лечения вагинальных инфекций в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2018; 13: 130–4. [Gorshkova O.V., Chizhova G.V., Molodtsova L.Yu., Morozova O.N. Vaginal infection in patients of childbearing age: ways for optimization of treatment in the outpatient setting. *Medical Council*. 2018; 13: 130–4. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-130-134
2. Лисыцина О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность — проблема современности. Поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ. *Медицинский совет*. 2018; 13: 136–40. [Lisycyna O.I., Khilkevich E.G. Antibiotic resistance — a modern global health problem. The search for possible solution in treating PID. *Medical Council*. 2018; 13: 136–40. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-136-140

3. Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В., Скупова И.Н. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей*. 2017; 1(18): 70–5. [Rogozhina I.E., Neufeld I.V., Stolyarova U.V., Skupova I.N. Treatment optimization in women with recurrent vaginitis and nonspecific cervicitis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017; 1: 70–5. (in Russian)]
4. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond.)*. 2016; 12(3): 283–91. DOI: 10.2217/whe.16.5
5. Григорян В.А., Султанова Е.А., Шноть Е.В. Хронические неосложненные инфекции нижних мочевых путей у женщин. В кн.: Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е., ред. *Иммунотерапия: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа;

- 2018: 473–84. [Grigoryan V.A., Sultanova E.A., Shpot E.V. Chronic uncomplicated infections of the lower urinary tract in women. In: Khaïtov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E., eds. *Immunotherapy: Guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media; 2018: 473–84. (in Russian)]
6. Роговская С.И., Ших Е.В., Рябинкина Т.С. Способы поддержания физиологического баланса вагинального биотопа. *Status Praesens*. 2018; 3(47): 60–5. [Rogovskaya S.I., Shich E.V., Ryabinkina T.S. Ways to maintain the physiological balance of the vaginal biotope. *Status Praesens*. 2018; 3(47): 60–5. (in Russian)]
 7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Редакция журнала *Status Praesens*; 2017. 872 с. [Radzinsky V.E. *Obstetrical aggression*. M.: Editorial Board of *Status Praesens*; 2017. 872 p. (in Russian)]
 8. Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению. *Охрана материнства и детства*. 2016; 1(27): 69–79. [Rishchuk S.V. *Infectious and inflammatory diseases of female genitals: etiology, fundamental approaches to diagnostics and treatment*. *Maternal and Child Safety*. 2016; 1(27): 69–79. (in Russian)]
 9. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020; 3: 17–23. [Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. *Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review)*. *Medical Council*. 2020; 3: 17–23. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23
 10. Кузнецова И.В. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 1(14): 12–21. [Kuznetsova I.V. *Diagnostics and treatment of vaginal infections*. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 1(14): 12–21. (in Russian)]
 11. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., ред. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., eds. *Guide for ambulatory and outpatient care in obstetrics and gynecology*. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. (in Russian)]
 12. Ollendorff A.T., Karjane N.W. *Cervicitis*. *Medscape*. 2017; 2: 09. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/253402-overview> (дата обращения — 28.03.2020).
 13. Раевская О.А., Лишук О.В.; Радзинский В.Е., ред. *Новые реалии — новые возможности. Излечение рецидивирующего и хронического кандидозного вульвовагинита. Возможно ли это? Информационный бюллетень*. М.: *Status Praesens*; 2018. 16 с. [Raevskaya O.A., Lishuk O.V.; Radzinsky V.E., ed. *New realities, new opportunities. Recurrent and chronic candidous vulvovaginitis. Is this possible? Information bulletins*. M.: *Status Praesens*; 2018. 16 p. (in Russian)]
 14. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019; 8: 150–8. [Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Tulupova M.S., Pestrikova T.Yu., Yarmolinskaya M.I. et al. *Results of a multicenter observational study: therapy for acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-aged patients*. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 8: 150–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.8.150-158
 15. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 59–67. [Kira E.F., Prilepskaya V.N., Kostava M.N., Gamirova E.V., Dovletkhanova E.R., Dushkina E.A. et al. *Modern approaches to the choice of a local drug for the therapy of bacterial vaginosis*. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 7: 59–67. (in Russian)]
 16. Ибрагимова Д.М. Особенности предоперационной подготовки больных к гинекологическим операциям (клиническое наблюдение). *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2019; 2(3): 213–16. [Ibragimova D.M. *Preoperative care in gynecological surgery (clinical case)*. *Rus. Med. J. Mother and child*. 2019; 2(3): 213–16. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-213-216
 17. Буданов П.В., Чурганова А.А., Стрижаков А.Н., Бахтияров К.Р. Вульвовагинальные инфекции в постантибиотическую эру. Как избежать агрессии? *Медицинский совет*. 2015; 17: 124–30. [Budanov P.V., Churgova A.A., Strizhakov A.N., Bakhtiyarov K.R. *Vulvovaginal infections in the postantibiotic era. How to avoid aggression? Medical Council*. 2015; 17: 124–30. (in Russian)]
 18. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 45: 38–43. [Radzinsky V.E., Tigieva A.V. *Vulvovaginal diseases: opportunities of pathogenetic therapy*. *Effective Pharmacotherapy*. 2014, 2014; 45: 38–43. (in Russian)]
 19. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Венедиктова М.Г. Результаты исследования эффективности и безопасности НеоПенотран Форте Л. *Фарматека*. 2016; 3(316): 54–6. [Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Venediktova M.G. *Results of the evaluation of the efficacy and safety of Neo-Penotran Forte L*. *Farmateka*. 2016; 3(316): 54–6. (in Russian)]
 20. Балущкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Кокоева Д.Н. Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности. *Медицинский совет*. 2019; 13: 74–9. [Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kokoeva D.N. *Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy*. *Medical Council*. 2019; 13: 74–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-74-79
 21. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., Morton O., Baktir G. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (NeoPenotran®) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2001; 74(1): 35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5
 22. Бадикова Н.С., Кура Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С. *Медицинский вестник Юга России*. 2014; 2: 30–3. [Badikova N.S., Kira E.F. *Effective and safe monotherapy with intravaginal Neo-Penotran Forte and Vaginorm C suppositories*. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014; 2: 30–3. (in Russian)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33
 23. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата НеоПенотран Форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015; 6(86): 283–7. [Minaev N.N., Provotorova T.V. *Long-term results of Neo-Penotran Forte treatment for patients with bacterial vaginosis*. *Young Scientist*. 2015; 6(86): 283–7. (in Russian)]
 24. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М., Хлебкова Ю.С. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). *Гинекология*. 2014; 16(5): 43–7. [Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R., Brovkina T.V., Poghosyan Sh.M., Khlebкова Yu.S. *Genital infections and local medications of complex use (application experiences)*. *Gynecology*. 2014; 16(5): 43–7. (in Russian)]
 25. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. НеоПенотран Форте Л — скорая помощь перед оперативным лечением. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 50: 12–14. [Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. *Neo-Penotran Forte L — a pre-operative emergency aid*. *Effective Pharmacotherapy*. 2015; 50: 12–14. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 09.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 27.04.2020



Морфологические особенности *m. levator ani* при пролапсе гениталий

М.С. Лологаева¹, Л.Р. Токтар¹, М.Р. Оразов¹, Д.Г. Арютин^{1, 2}, Л.М. Михалёва^{3, 4}, К.Ю. Мидибер^{3, 4},
Д.А. Геворгян¹, Т.Н. Хованская^{3, 4}

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: расширение представлений о патогенезе пролапса гениталий и несостоятельности мышц тазового дна (НМТД) с оценкой стандартных морфологических изменений *m. levator ani*.

Дизайн: многоцентровое ретроспективное клиничко-морфологическое исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2018–2019 гг. В выборку входили 40 пациенток с верифицированным диагнозом «недостаточность мышц тазового дна» (N81.8), осложненным впервые диагностированным передним, апикальным и задним пролапсом в разных сочетаниях.

Выполняли биопсию *m. levator ani* справа и слева от *centrum tendineum* во время оперативного вмешательства, а также материала в области рубца на промежности вследствие акушерской травмы (при наличии) с микроскопическим исследованием, подсчетом площади фиброза.

Результаты. Обнаружено фиброзирование *m. levator ani* справа и слева от *centrum tendineum* у всех пациенток с НМТД и пролапсом тазовых органов (ПТО) вне зависимости от наличия или отсутствия посттравматического рубца на промежности. Не выявлено статистически значимых различий групп по площади фиброза ($p > 0,05$) и площадей фиброза *m. levator ani* слева и справа ($p > 0,05$), корреляции между возрастом и площадью фиброза во всех локализациях по коэффициенту Спирмена.

Заключение. Подтверждено наличие дефекта мышечной ткани при НМТД и ПТО даже в отсутствие посттравматического рубца от акушерской травмы промежности. Последняя лишь запускает деградацию, а декомпенсационным атрофическим изменениям подвергается весь мышечный пласт тазового дна. Развитие тотальной деградации мышц промежности является процессом симметричного формирования грыжевых ворот — продрома манифестированного ПТО.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, несостоятельность мышц тазового дна, *m. levator ani*, фиброз мышечной ткани.

Вклад авторов: Лологаева М.С. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание текста; Токтар Л.Р. — разработка дизайна исследования, написание текста, проверка критически важного содержания, общее руководство исследованием, утверждение рукописи для публикации; Оразов М.Р. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Арютин Д.Г. — обследование и лечение пациенток, проверка критически важного содержания; Михалёва Л.М. — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания; Мидибер К.Ю., Хованская Т.Н. — анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов; Геворгян Д.А. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лологаева М.С., Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Арютин Д.Г., Михалёва Л.М., Мидибер К.Ю., Геворгян Д.А., Хованская Т.Н. Морфологические особенности *m. levator ani* при генитальном пролапсе. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 70–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-70-78

Лологаева Милана Султановна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7468-0924>. E-mail: milanalologaeva@gmail.com

Токтар Лилия Равильевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2688-2919. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4363-3620>. E-mail: toktarly@yandex.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1767-5536>. E-mail: otekan@mail.ru

Арютин Дмитрий Геннадьевич — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, заведующий отделением гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>. E-mail: aryutin@mail.ru

Михалёва Людмила Михайловна — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИМЧ Минобрнауки России, заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Мидибер Константин Юрьевич — научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ Минобрнауки России, врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6891-6636. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1426-968X>. E-mail: midiberkonst@gmail.com

(Окончание на с. 71.)

Morphology of the *Levator Ani* in Patients with Genital Prolapse

M.S. Lologaeva¹, L.R. Toktar¹, M.R. Orazov¹, D.G. Aryutin^{1, 2}, L.M. Mikhalyova^{3, 4}, K.Yu. Midiber^{3, 4},
D.A. Gevorgyan¹, T.N. Khovanskaya^{3, 4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 2 Gospitalnaya Square, Moscow, Russian Federation 111020

³ Research Institute of Human Morphology (a Federal Government-funded Scientific Institution), Russian Federation Ministry of Science and Higher Education; 3 Tsyurupa St., Moscow, Russian Federation 117418

⁴ City Clinical Hospital No. 31 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 42 Lobachevsky St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119415

ABSTRACT

Study Objective: To broaden the understanding of the pathogenesis of genital prolapse and pelvic floor dysfunction (PFD) and assess typical changes in the morphology of the *levator ani*.

Study Design: This was a multicenter, retrospective study with clinical and morphological assessments.

Materials and Methods: The study was conducted in 2018 and 2019. The study population comprised 40 patients with a verified diagnosis of deficient perineum (N81.8) complicated by various combinations of newly diagnosed anterior, apical or posterior prolapse.

The assessments done included intraoperative biopsy of the *levator ani* parts located to the right and left of the central tendon of the perineum, biopsy of the perineal scar due to obstetric trauma (if any), microscopy, and calculation of fibrosis area.

Study Results: Fibrosis of the *levator ani* to the right and left of the central tendon of the perineum was found in all patients with PFD and pelvic organ prolapse (POP), regardless the presence of post-traumatic perineal scar. There were no statistically significant differences between the groups in total area of fibrosis of the *levator ani* ($p > 0.05$) or fibrotic areas of this muscle located to the right and left of the central tendon of the perineum ($p > 0.05$), or in the correlations between patient age and fibrosis at any site, as assessed by the Spearman coefficient.

Conclusion: The study confirmed the presence of muscular defect in patients with PFD or POP, even those without a perineal scar due to obstetric trauma. Obstetric trauma only triggers degradation processes, while atrophic changes resulting in failure are seen in all pelvic floor muscles. Complete degradation of the perineal muscles is part of a symmetrical formation of a hernial orifice, i.e. symptomatic prodrome of POP.

Keywords: pelvic organ prolapse, pelvic floor dysfunction, deficient perineum, *levator ani*, muscular fibrosis.

Contributions: Dr. M.S. Lologaeva was responsible for selection, examination, and treatment of patients, reviewed relevant publications, collected clinical data, analyzed and interpreted data, did statistical analysis of results, and participated in writing the paper. Dr. L.R. Toktar participated in designing the study and writing the paper, checked critically important content, supervised the study, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. M.R. Orazov participated in designing the study and checked critically important content. Dr. D.G. Aryutin examined and treated patients and checked critically important content. Dr. L.M. Mikhalyova analyzed and interpreted data and checked critically important content. Dr. K.Yu. Midiber and Dr. T.N. Khovanskaya analyzed and interpreted data and did statistical analysis of results. Dr. D.A. Gevorgyan reviewed relevant publications and collected clinical material.

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

For citation: Lologaeva M.S., Toktar L.R., Orazov M.R., Aryutin D.G., Mikhalyova L.M., Midiber K.Yu., Gevorgyan D.A., Khovanskaya T.N. Morphology of the *Levator Ani* in Patients with Genital Prolapse. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 70–78. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-70-78

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс тазовых органов (ПТО) — заболевание тазового дна, которое оказывает негативное влияние на здоровье женщин во всем мире и остается одной из наиболее актуальных и сложных проблем гинекологии. Точная распространенность ПТО не установлена ввиду различных методов выполнения исследований, однако цифры мировой статистики в основном варьируют в диапазоне от 40% до 60% [1].

И большинство экспертов уверено в том, что это не предел: распространенность ПТО будет расти. Например, M.K. Lindsay (2009) отмечает, что с 2010 по 2030 г. частота ПТО возрастет на 35% [2]. Согласно прогнозам J.M. Wu и соавт. (2009), к 2050 г. 58,2 млн женщин США будут иметь как минимум одно дисфункциональное расстройство, связанное с состоянием тазового дна. При этом 41,3 млн из них

будут страдать недержанием мочи, 25,3 млн — недержанием кала и у 9,2 млн будет наблюдаться ПТО [3]. Можно предположить, что к середине XXI века частота хирургических вмешательств по поводу несостоятельности мышц тазового дна (НМТД) и связанных с ней диагнозов увеличится более чем на 40%, а ежегодные расходы на операции будут расти в 2 раза быстрее, чем численность населения [4].

Проблема опущения тазовых органов имеет не только медицинские, но и экономические аспекты. Министерства здравоохранения различных стран ежегодно выделяют средства для оказания медицинской помощи таким пациентам. Экономически развитые страны осуществляют бюджетное финансирование изучения и лечения ПТО, и затраты крайне велики [5]. Так, Швеция на лечение дисфункций тазового дна ежегодно направляет до 2% от общих средств здравоохранения [6].

Геворгян Дианна Арменовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6566-3417>. E-mail: 9260687668@mail.ru
Хованская Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИМЧ Минобрнауки России, врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ». 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3157-3880. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5646-2605>. E-mail: zimavnebe@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 70.)

С начала XXI века совершен ряд открытий в области перинеологии, однако ответы на главные вопросы еще не получены. За последние 20 лет проблема ПТО и НМТД стала одной из контрверсионных в гинекологии [7].

Внедрено множество хирургических методик коррекции тазовой десценции, и насчитывается несколько сотен видов пластических операций по поводу ПТО [8, 9]. Парадоксально, но число женщин с пролапсом гениталий (ПГ) при этом не уменьшается, что подтверждает прогнозы экспертов. Видимо, представления о патогенезе ПТО, которые лежат в основе существующих лечебных методов, недостаточны, а исследования проводятся хаотично.

К основным предикторам опущения тазовых органов относят хроническое повышение внутрибрюшного давления, менопаузу, акушерскую травму, дисплазию соединительной ткани, старение [10–13]. Значение каждого из этих факторов неоднозначно, в частности:

- возраст и эстрогенная депривация доказанно приводят к ПТО, что ставит под вопрос случаи возникновения тазовой десценции у женщин репродуктивного возраста [14];
- акушерская травма, считающаяся одним из самых обсуждаемых предикторов ПТО [15], противоречит возникновению тазовой десценции у нерожавших женщин и у женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения [16];
- по доминирующей на сегодняшний день теории патогенез ПГ связан с системной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [17]. Исследованы такие генетические детерминанты слабой ДСТ, как COL1A1, MMP-2, TIMP-2, TGF-β1 и SMA, тропониновая система, но отчетливая патогенетическая картина пролапса пока отсутствует [18–21].

Несмотря на широкое мультицентровое изучение ультраструктурных нарушений соединительной ткани в контексте ДСТ как основы патогенетической концепции ПТО, маркеры последнего еще не найдены. По результатам биологических исследований, распространенность истинной системной ДСТ в человеческой популяции составляет всего лишь около одного процента. Соответственно, если ДСТ и является причиной ПТО, то у небольшого количества женщин. Объяснение патогенеза заболевания у большинства пациенток данными единичных случаев представляется нелогичным. Более того, не позволяя шире взглянуть на проблему патогенеза пролапса, такая научная парадигма имеет своей ценой потерю времени, сил и средств.

Контрверсионное мнение высказали I.A. Jakus и соавт. (2017) [22]. В своей работе исследователи показали снижение экспрессии маркера митохондриальных дыхательных комплексов во влагалищной стенке у женщин с ПТО, указывающее на уменьшение количества митохондрий и нарушение энергообеспечения ткани, которые могут приводить к дегенерации мышечной структуры влагалищной стенки.

Тазовое дно представлено не только соединительным компонентом, но и мышечной тканью [23]. Последняя исследована крайне мало, отчасти по причине неоднозначной роли акушерской травмы промежности в патогенезе ПТО, отчасти в связи со значительными техническими трудностями при биопсии мышц тазового дна. Исследованиям могут препятствовать также особенности структуры мышцы, любое внедрение в которую запускает необратимые дегенеративные процессы.

Однако УЗИ и МРТ мышц промежности подтвердили повреждение мышечной ткани (скрытые травмы промежности) [24]. При помощи УЗИ тазового дна и перинеометрии N.O. Nyhus и соавт. (2019) обнаружили у пациенток с НМТД и ПТО более слабое сокращение мышц промежности, чем у женщин, не страдающих данными заболеваниями [25].

Исследований, связанных с изучением морфологической структуры мышц промежности у пациенток с НМТД и ПТО, выявленными визуализационными методами, найти не удалось. Это предполагает, что повреждения возможны не только в области акушерской промежности, где они диагностируются в ходе физикального осмотра, но и за ее пределами [26]. Хотя именно структурные изменения мышечной ткани промежности и, как следствие, нарушение ее сократимости могут быть одним из ключевых звеньев патогенеза НМТД и ПТО. Изучение данной структуры может помочь глубоко осознать патогенез ПТО и в будущем разработать наиболее логичные и эффективные методы его диагностики, профилактики и лечения.

Целью данного исследования стало расширение представлений о патогенезе ПГ и НМТД с оценкой стандартных морфологических изменений *m. levator ani*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое ретроспективное клинко-морфологическое исследование проведено в 2018–2019 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН (заведующий кафедрой — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор В.Е. Радзинский), на базе отделения гинекологии и репродуктивной хирургии ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (главный врач — к. м. н. Н.М. Шапкин, заведующий отделением — к. м. н. Д.Г. Арютин), а также на базе патолого-анатомического отделения ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (главный врач — Н.М. Ефремова, заведующая отделением — д. м. н. Л.М. Михалёва).

В выборку были включены 40 пациенток с верифицированным диагнозом «недостаточность мышц тазового дна», осложненным передним, апикальным и задним пролапсом в разных сочетаниях, которые были диагностированы впервые на основании перинеологического и сонографического исследований.

Критерии включения:

- ПГ;
- роды *per vias naturales* в анамнезе;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- злокачественные новообразования различного генеза;
- отсутствие родов *per vias naturales* в анамнезе;
- гистерэктомия в анамнезе;
- доброкачественные новообразования матки и яичников на момент госпитализации;
- отказ от участия в исследовании.

По итогам обследования у пациенток были диагностированы несостоятельность мышц тазового дна (N81.8), опущение стенок влагалища с формированием цисто- и ректоцеле (N81.1), неполное выпадение матки (N81.2), полное выпадение матки (N81.3). Данные диагнозы послужили показаниями к оперативному лечению и позволили методом механической рандомизации разделить участниц исследования на три группы:

- с опущением стенок влагалища (группа I, n = 20);
- с неполным выпадением матки (группа II, n = 13);
- с полным выпадением матки (группа III, n = 7).

Общий и гинекологический статус оценивали при помощи бимануального, манометрического (перинеометрия), сонографического исследований и вагинальной пальпации с определением силы мышц промежности по Оксфордской шкале [27, 28].

Оперативное вмешательство выполняли в условиях стандартно оборудованной операционной. Операциями выбора служили передняя кольпоррафия, влагалищная экстирпация матки, задняя кольпоррафия, леваторо- и перинеопластика. Пациенткам с сопутствующим диагнозом «непроизвольное мочеиспускание» (N39.3) проводили уретропексию, устанавливали слинговую систему по методике TVT-O или SYRENE.

Во время оперативного вмешательства осуществляли биопсию медиальной порции *m. levator ani* (*m. puborectalis*) по следующей методике. Заднюю спайку преддверия влагалища рассекали в горизонтальном направлении при помощи скальпеля, после чего заднюю стенку влагалища рассекали продольно, стенки влагалища отсепааровывали, выделяли ножки *m. levator ani*. Выполнив наложение на *m. levator ani* трех отдельных викриловых швов и фиксировав ее, специальным инструментом для панч-биопсии (Epitheasy medax Ref: EPT600-00) прицельно иссекали биоптат мышцы диаметром 3 мм с двух сторон от *centrum tendineum*. У каждой пациентки биоптаты брали в двух стандартных точках: на 4 см выше анального отверстия и на 2 см латеральнее сухожильного центра слева и симметрично справа. При наличии рубца на промежности вследствие акушерской травмы дополнительно проводили его биопсию (третья точка).

В качестве контроля были взяты биоптаты *m. levator ani* с одной стороны от *centrum tendineum* у пациенток без НМТД и ПТО, оперированных по поводу ретенционных кист влагалища (n = 2). Клинические данные этих женщин в изученную выборку не вошли.

Биопсийный материал фиксировали в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30. Проводили фиксацию в 10%-м формалине и 95%-м этиловом спирте, далее в ксилоле и горячем парафине. После заливки материала парафином в станции Leica EG 1150 готовили гистосрезы толщиной 4 мкм с последующей их окраской гематоксилином и эозином и по Маллори в автоматических станциях Leica ST 5010 и CV 5030. Микроскопическое исследование выполняли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляры с увеличением 10x) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420. В полученных фрагментах рассчитывали площадь фиброза в процентах от общей площади гистологического среза с помощью программного обеспечения ImageScope Color M, измерения калибровали с применением объекта-микрометра для микроскопа с ценой деления 0,01 мм.

Окраска по Маллори используется для исследования волокнистых структур соединительной ткани. В основе метода лежит уникальное свойство анилинового синего окрашивать коллагеновые волокна в зеленовато-голубой цвет, а кислого фуксина — эластические волокна в красный цвет. В результате окраски коллагеновые волокна становятся темно-синими, а ядра, эритроциты, эластические волокна — красными; амилоид, гиалин и слизь окрашиваются голубым цветом, мышечная ткань — оранжевым, нейроглиа — красно-фиолетовым цветом.

Статистические показатели рассчитывали в программе Statistica 10. Ввиду нормального распределения зависимой переменной (тест Шапиро — Уилка, $p = 0,56$) использовали параметрические методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток варьировал от 36 до 77 лет и в среднем составил $59,5 \pm 9,95$ года. Информация о возрасте в группах с разными ПТО представлена в таблице 1.

В I и II группах пациентки были статистически значимо ($p < 0,05$) моложе, чем в III группе. Это явилось ожидаемым результатом: более тяжелые формы заболевания закономерно чаще встречаются у женщин более старшего возраста. Между I и II группами статистически значимых возрастных различий не выявлено ($p > 0,05$).

На момент госпитализации для оперативного лечения НМТД и ПТО у обследованных женщин были выявлены те или иные экстрагенитальные заболевания, в среднем на одну пациентку приходилось по одному сопутствующему диагнозу. Наиболее распространенным экстрагенитальным заболеванием оказалась гипертензивная болезнь (I11), которой страдала каждая третья женщина (n = 15; 37,5%). Ожирение (E66) отмечалось у 11 женщин (27,5%), тогда как пациентки со сниженной массой тела (E40) отсутствовали; средний ИМТ составил $28,2 \text{ кг/м}^2$. Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83) наблюдалось у 7 пациенток (17,5%). Остальные болезни встречались с равной частотой.

Травму промежности в родах (разрывы, эпизиотомия) перенесли 26 пациенток (65,0%). Операций наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода в анамнезе у женщин изученной выборки не было.

В периоде постменопаузы находилась 31 женщина из 40 (77,5%), его длительность варьировала от 2 лет до 31 года (в среднем $9,7 \pm 8,4$ года).

Анамнез 28 (70,0%) пациенток отягощали гинекологические заболевания: невоспалительные заболевания шейки матки (псевдоэрозия — N86, дисплазия — N87, лейкоплакия шейки матки — N88.0), гиперпластические процессы эндометрия (N85.0), доброкачественные образования яичников (D27) и матки (D25), эндометриоз (N80). Рубцовая деформация шейки матки (старые рубцы) не была выявлена ни у одной женщины.

Временной промежуток от первых родов до момента появления жалоб, связанных с ухудшением состояния тазового дна, на момент обращения в клинику варьировал от 1 года

Таблица 1 / Table 1

Численность групп и возраст обследованных женщин Numbers and ages of women in groups studied

Группы / Groups	Абс. / Abs.	Возраст, лет / Age, years		
		min	Me	max
I (опущение стенок влагалища / vaginal wall prolapse)	20	36	55,5	74
II (неполное выпадение матки / incomplete uterine prolapse)	13	44	60,0	75
III (полное выпадение матки / complete uterine prolapse)	7	61	69,0*	77
Общая выборка / Total population	40	36	60,5	77

* При сравнении с группами I и II $p < 0,05$.

* $p < 0.05$ for comparisons with groups I and II.

до 50 лет (в среднем $31,2 \pm 12,05$ года). Пациентки жаловались в основном на дискомфорт, ощущение «инородного тела» в области промежности, недержание мочи при физических нагрузках и кашле, диспареунию.

При микроскопическом исследовании биоптатов мышц промежности у двух женщин без НМТД и ПТО, оперированных по поводу ретенционных кист влагалища (для сравнения с группами исследования), получена морфологическая картина мышечной ткани *без фиброза*, которой не наблюдалось в исследованных группах (рис. 1).

У всех пациенток изученной выборки был обнаружен фиброз мышечной ткани, расцененный как незначительный (1–25%), умеренный (25–50%) или выраженный (> 50%) (рис. 2–6).

Для более объективной оценки степени фиброзирования выполнен расчет процентного отношения площади фиброза к общей площади гистологического среза, к полученным данным исследована зависимость площади фиброза в пределах каждой из исследуемых локализаций от возраста пациентки. Оказалось, что площадь фиброза не зависит от возраста (при том что от возраста зависит тяжесть ПТО): по коэффициенту Спирмена не было выявлено статистически значимой корреляции ни для левостороннего ($r = 0,03$, $p > 0,05$), ни для правостороннего фиброза *m. levator ani* ($r = 0,05$, $p > 0,05$) (рис. 7).

Пациенток с нулевым процентом фиброза в каком-либо биоптате, независимо от его локализации (слева, справа от *m. levator ani* и тем более из области рубца), ни в одной из трех групп не выявлено. По минимальным и максимальным долям фиброза в изученных локализациях группы также были сопоставимы (табл. 2).

В среднем фиброзирующий процесс у пациенток с НМТД и разными степенями ПТО в изученных биоптатах занимал около половины площади мышечной ткани. Выраженность процесса не была латерализована (!) и с одинаковой частотой наблюдалась слева и справа. Надо отметить, что проявления фиброза имели тенденцию к нарастанию в зависимости от утяжеления степени пролапса. Но если в I и II группах встречались пациентки с диффузным и тотальным

Рис. 1. Патоморфологическая картина мышечной ткани без фиброза, окраска по Маллори, ув. $\times 10$.

Нормальная мышечная ткань окрашена в оранжевый цвет. *Иллюстрация авторов*

Fig. 1. Morphology of muscular tissue in the absence of fibrosis (Mallory stain, mag. $\times 10$). Normal muscular tissue is orange. *Image courtesy of the authors*

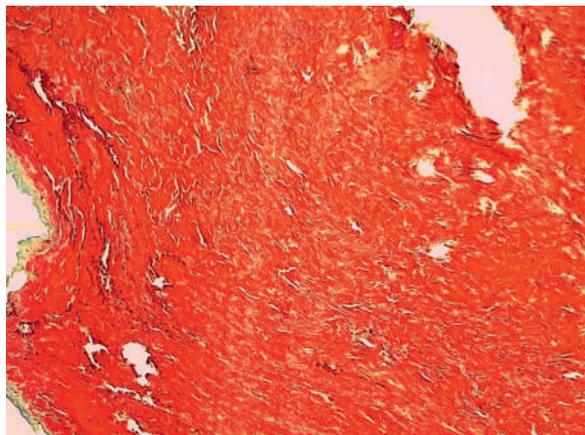


Рис. 2. Патоморфологическая картина мышечной ткани с незначительным или умеренным фиброзом, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 10$. Фрагменты мышечной ткани представлены пучками поперечнополосатых мышечных клеток, ядра слегка вытянутой формы, отгесненные к периферии. В части мышечных клеток признаки дистрофии, местами видны фокусы более бледного цвета, в которых отсутствуют характерные структурные элементы мышечной ткани и ядра. Определяются тонкостенные сосуды с очагово или полностью склерозированной стенкой. *Иллюстрация авторов*

Fig. 2. Morphology of muscular tissue with mild or moderate fibrosis (hematoxylin and eosin [H&E], mag. $\times 10$).

Fragments of muscular tissue are formed by bands of skeletal muscle cells with slightly elongated nuclei displaced toward the periphery of the cells. There are some cells with signs of dystrophy and in some portions paler foci are seen, with no typical muscular structural elements or nuclei. There are vessels with thin, partially or completely sclerosed walls. *Image courtesy of the authors*

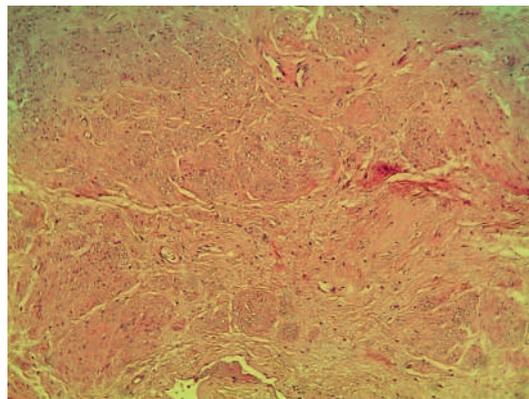


Рис. 3. Патоморфологическая картина мышечной ткани с незначительным фиброзом, окраска по Маллори, ув. $\times 10$.

Мышечная ткань окрашена в оранжевый цвет, соединительная ткань — в синий цвет. Объем соединительной ткани занимает до 25%. *Иллюстрация авторов*

Fig 3. Morphology of muscular tissue with mild fibrosis (Mallory stain, mag. $\times 10$). Muscular tissue is orange, connective tissue is blue. Connective tissue comprises up to 25% of the specimen. *Image courtesy of the authors*

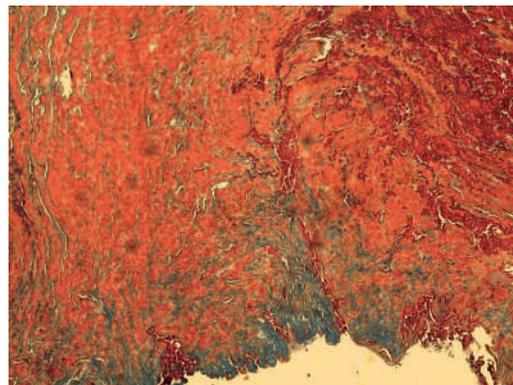
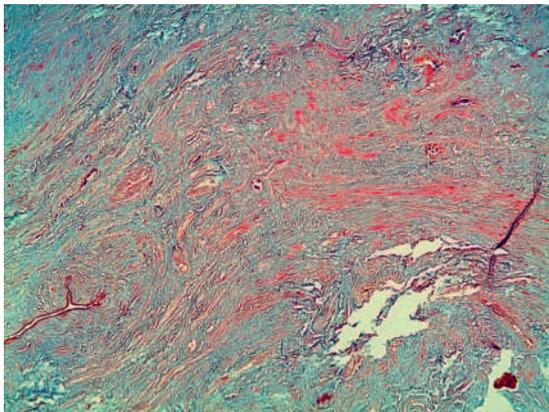


Рис. 4. Патоморфологическая картина мышечной ткани с умеренным фиброзом, окраска по Маллори, ув. $\times 10$. Мышечная и соединительная ткань окрашена в оранжевый и синий цвет соответственно. Мышечная ткань имеет признаки структурной дезорганизации. Определяются тонкостенные сосуды, заполненные эритроцитами. Объем соединительной ткани занимает до 50%.

Иллюстрация авторов

Fig 4. Morphology of muscular tissue with moderate fibrosis (Mallory stain, mag. $\times 10$). Muscular tissue is orange, connective tissue is blue. Muscular tissue shows signs of structural disorganization. There are thin-walled vessels filled with red blood cells. Connective tissue comprises up to 50% of the specimen. *Image courtesy of the authors*



замещением мышечной ткани соединительной (100% фиброза), то у женщин с полным выпадением матки тотальный фиброз не был обнаружен ни в одном из изученных биоптатов. У пациенток, оперированных по поводу неполного выпадения матки, выявлено незначительное увеличение медианы доли фиброза справа от *centrum tendineum*, слева это значение было меньше без статистической значимости различий ($p = 0,1$).

В анамнезе у 26 женщин (65,0% от общей выборки) имелась акушерская травма промежности (посттравматический рубец). Численность женщин с посттравматическим рубцом в группах исследования и оценка фиброза в области рубца и *m. levator ani* слева и справа у этих пациенток представлены в таблице 3.

Доля фиброза в околорубцовой области у женщин с акушерской травмой промежности была неожиданно сопоставима с таковой в удаленных от рубца биоптатах *m. levator ani* у тех же пациенток, что говорит о равномерных декомпенсационных изменениях мышечной ткани, выходящих далеко за пределы стыка рубца и мышцы. Удивительный факт: медиана процентной доли фиброзной дегенерации области мышцы, расположенной около рубца, у женщин, оперированных по поводу полного выпадения матки, была меньше, чем в группах пациенток с более легкими степенями ПТО, без статистической значимости различий ($p > 0,05$). Но если у представительниц I группы, оперированных по поводу опущения стенок влагалища, встречались биоптаты с незначительным (10%-м) уровнем фиброза даже около рубца, то при полном выпадении матки ткань *m. levator ani* в околорубцовой области никогда не была фиброзирована менее чем на треть ($\text{min} = 30\%$),

Рис. 5. Патоморфологическая картина мышечной ткани с выраженным фиброзом, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 10$. Фрагменты мышечной ткани представлены пучками поперечнополосатых мышечных клеток, ядра слегка вытянутой формы, оттесненные к периферии. Обширные фокусы бледного цвета, в которых отсутствуют характерные структурные элементы мышечной ткани и ядра. Сохранившаяся мышечная ткань с признаками структурной дезорганизации и атрофии. Тонкостенных сосудов определяется меньше, чем при незначительном и умеренном фиброзе. *Иллюстрация авторов*

Fig 5. Morphology of muscular tissue with severe fibrosis (H&E, mag. $\times 10$). Fragments of muscular tissue are formed by bands of skeletal muscle cells with slightly elongated nuclei displaced toward the periphery of the cells. Large pale foci with no typical muscular structural elements or nuclei. Remained muscular tissue with signs of structural disorganization and atrophy. There are fewer thin-walled vessels than in muscular tissue with mild or moderate fibrosis. *Image courtesy of the authors*

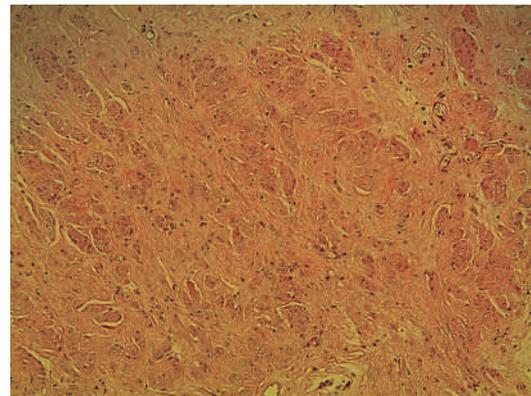
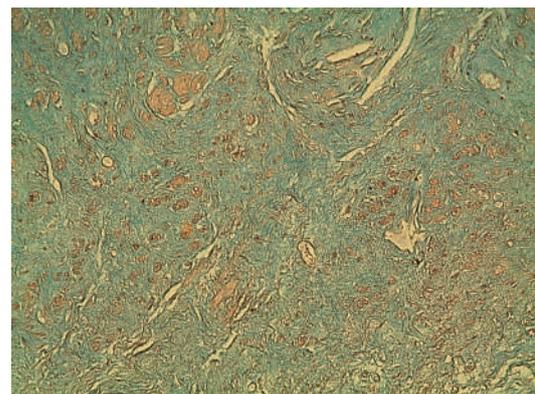


Рис. 6. Патоморфологическая картина мышечной ткани с выраженным фиброзом, окраска по Маллори, ув. $\times 10$. Единичные фокусы мышечной ткани, окрашенной в оранжевый цвет, и большой объем соединительной ткани, окрашенной в синий цвет. *Иллюстрация авторов*

Fig 6. Morphology of muscular tissue with severe fibrosis (Mallory stain, mag. $\times 10$). Single foci of muscular tissue stained in orange and a large portion of connective tissue stained in blue. *Image courtesy of the authors*



а у пациенток, страдавших неполным выпадением матки (группа II), доля дегенерации всегда составляла более половины гистологического среза (min = 50%). У пациенток II группы обнаружено самое значительное фибрирование в области рубца.

У всех пациенток посттравматические рубцы на промежности находились справа от задней спайки, что характерно для акушерских травм. Представляет интерес, что у женщин с рубцом на промежности, не имевших выраженного пролапса (I группа), фиброз был одинаково выражен

Рис. 7. Зависимость от возраста пациенток площади фиброза *m. levator ani* слева (А) и справа (Б) от сухожильного центра промежности
 Fig 7. Correlations between fibrosis in the *levator ani* parts located to the right (А) and left (Б) of the central tendon of the perineum and patient age

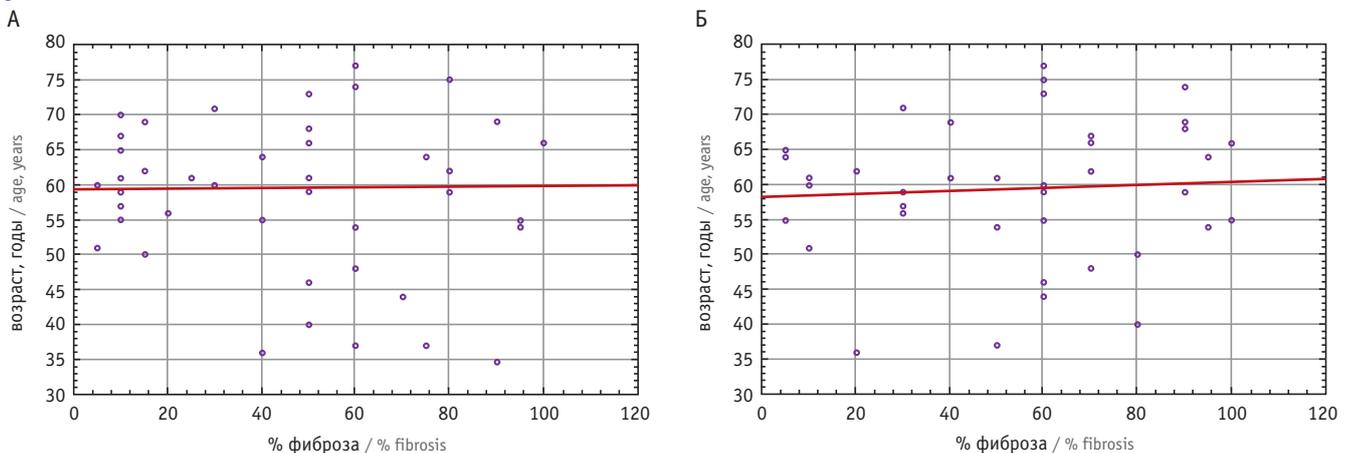


Таблица 2 / Table 2

Фиброз *m. levator ani* у пациенток с несостоятельностью мышц тазового дна, Me (min; max), %
 Fibrosis of the *levator ani* in patients with pelvic floor dysfunction, Me (min; max), %

Группы / Groups	<i>M. levator ani</i>		P_2 (t-критерий Стьюдента / Student t-test)
	слева / left	справа / right	
I (опущение стенок влагалища / vaginal wall prolapse)	50 (5; 95)	50 (5; 100)	0,7
II (неполное выпадение матки / incomplete uterine prolapse)	40 (10; 100)	60 (5; 100)	0,1
III (полное выпадение матки / complete uterine prolapse)	50 (15; 90)	50 (20; 90)	0,9
Общая выборка / Total population	50 (5; 100)	60 (5; 100)	–
P_1 (дисперсионный анализ / analysis of variance)	0,2	0,8	0,9

Примечание: p_1 — при сравнении групп; p_2 — при сравнении площади фиброза слева и справа.
 Note: p_1 for comparisons of the groups; p_2 for comparisons of fibrosis areas in the right and left portions.

Таблица 3 / Table 3

Фиброз *m. levator ani* у пациенток с несостоятельностью мышц тазового дна и акушерской травмой в анамнезе
 Fibrosis of the *levator ani* in patients with pelvic floor dysfunction and a history of obstetric trauma

Группы / Groups	Акушерская травма / Obstetric trauma		Фиброз / Fibrosis, Me (min; max), %		
	абс. / abs.	%	в области рубца / in the scar area	<i>m. levator ani</i> слева / in the left portion of the <i>levator ani</i>	<i>m. levator ani</i> справа / in the right portion of the <i>levator ani</i>
I (опущение стенок влагалища / vaginal wall prolapse)	13	65,0	50 (10; 90)	50 (10; 80)	50 (5; 90)
II (неполное выпадение матки / incomplete uterine prolapse)	9	69,2	60 (50; 100)	50 (10; 100)	70 (30; 100)
III (полное выпадение матки / complete uterine prolapse)	4	57,1	40 (30; 90)	32 (15; 90)	50 (20; 90)
Общая выборка / Total population	26	65,0	60 (10; 100)	50 (10; 100)	60 (5; 100)

и в области рубца, и слева, и справа от *centrum tendineum*, то есть развивался независимо от нарушения целостности мышечной ткани. Этот же показатель в группах с манифестированным пролапсом характеризовался латерализацией вправо: во II и III группах фиброз был больше выражен со стороны акушерской травмы, чем с контрлатеральной стороны — слева от задней спайки ($p < 0,05$). Во всех группах женщины после верифицированной акушерской травмы имели несколько большую площадь гистологического среза, измененную фиброзом, чем в целом по группе (см. табл. 2).

Отсутствие нормальной морфологической картины без фиброзных включений во всех изученных биоптатах, полученных от пациенток с НМТД, статистически незначимая латерализация фиброзирующего процесса мышечной ткани вправо у женщин с рубцом на промежности и отсутствие линейной зависимости распространенности фиброзной ткани в гистологических срезах от степени тяжести пролапса говорят о том, что процесс фибро-адгезивных изменений развивается задолго до манифестации пролапса, но инициируется акушерской травмой. После манифестации пролапса патологические процессы в тканях тазового дна, видимо, уже не играют ведущей роли в патогенезе ПТО и не оказывают влияния на степень десценции тазовых органов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие биоптатов без признаков фиброза указывает на наличие дефекта мышечной ткани во всех исследованных случаях, что подтверждает гипотезу о влиянии морфологических изменений мышечной ткани на НМТД и ПТО. Исходя из существующего дефекта мышечной ткани, можно предположить, что запуск патогенетического процесса повреждения и последующей дегенерации мышечной ткани тазового дна, скорее всего, происходит не только в области акушерской промежности, но и за ее пределами и после определенного временного промежутка приводит к НМТД и ПТО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abhyankar P., Uny I., Semple K., Wane S., Hagen S., Wilkinson J. et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2019; 19(1): 45. DOI: 10.1186/s12905-019-0741-2
2. Lindsay M.K. The tragedy of childbirth vesicovaginal fistula: time for action. *Natl. Med. Assoc.* 2009; 101(6): 596. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)30949-4
3. Wu J.M., Hundley A.F., Fulton R.G., Myers E.R. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114(6): 1278–3. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96
4. Cheon C., Maher C. Economics of pelvic organ prolapse surgery. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(11): 1873–6. DOI: 10.1007/s00192-013-2178-8
5. Lua L.L., Vicente E.D., Pathak P., Lybbert D., Dandolu V. Comparative analysis of overall cost and rate of healthcare utilization among apical prolapse procedures. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28(10): 1481–8. DOI: 10.1007/s00192-017-3324-5
6. Dieter A.A., Wilkins M.F., Wu J.M. Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27(5): 380–4. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000200
7. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int. Braz. J. Urol.* 2020; 46(1): 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538
8. Chughtai B., Mao J., Asfaw T.S., Heneghan C., Rardin C.R., Sedrakyan A. Long-term Device Outcomes of Mesh Implants in Pelvic Organ Prolapse Repairs. *Obstet. Gynecol.* 2020; 135(3): 591–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003689

Возможно, развитие событий определяется скрытой травмой промежности, поиск которой не был задачей данного исследования. Такой травмой можно было бы объяснить дегенерацию мышечной ткани даже у пациенток без рубца на промежности.

Фиброзирующий процесс, выявленный у женщин с травмами промежности со стороны, контрлатеральной этим травмам, при той же степени распространения, свидетельствует об анатомическом единстве всего тазового дна. Таким образом, локально возникшая травма промежности лишь запускает дегенерацию, а декомпенсационным атрофическим изменениям подвергается весь мышечный пласт тазового дна. Возможно, развитие тотальной дегенерации мышц промежности является процессом симметричного формирования грыжевых ворот — продрома манифестированного ПТО.

По нашему предположению, отсутствие связи между группами исследования, которые, по сути, представляли разные степени пролапса, и площадью фиброза ($p > 0,05$) указывает на то, что процесс дегенерации мышечной ткани запускается задолго до первых проявлений ПГ. Это косвенно подтверждает также отсутствие корреляции между площадью фиброза и возрастом пациенток.

В основе патогенеза генитального пролапса лежит прогрессирующее фиброзно-адгезивное деформирование мышц леваторного комплекса. Об этом свидетельствует умеренное и выраженное распространение фиброза во всех группах исследования, чего не наблюдалось у женщин без пролапса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшее исследование мышечной структуры тазового дна с более широким применением визуализационных диагностических методов для определения дефекта мышечной ткани поможет выявить все звенья патогенеза пролапса тазовых органов, что, в свою очередь, облегчит решение задач, связанных с профилактикой и лечением заболевания.

9. Ko K.J., Lee K.S. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes. *Investig. Clin. Urol.* 2019; 60(6): 413–24. DOI: 10.4111/icu.2019.60.6.413
10. Kow N., Ridgeway B., Kuang M., Butler R.S., Damaser M.S. Vaginal Expression of LOXL1 in Premenopausal and Postmenopausal Women With Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2016; 22(4): 229–35. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000251
11. Cimsit C., Yoldemir T., Akpinar I.N. Prevalence of dynamic magnetic resonance imaging-identified pelvic organ prolapse in pre- and postmenopausal women without clinically evident pelvic organ descent. *Acta Radiol.* 2016; 57(11): 1418–24. DOI: 10.1177/0284185115589123
12. Chen Y., Johnson B., Li F., King W.C., Connell K.A., Guess M.K. The Effect of Body Mass Index on Pelvic Floor Support 1 Year Postpartum. *Reprod. Sci.* 2016; 23(2): 234–8. DOI: 10.1177/1933719115602769
13. Akter F., Gartoulla P., Oldroyd J., Islam R.M. Prevalence of, and risk factors for, symptomatic pelvic organ prolapse in Rural Bangladesh: a cross-sectional survey study. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(11): 1753–9. DOI: 10.1007/s00192-016-3038-0
14. Lovejoy D.A., Roem J.L., Blomquist J.L., Pandya P.R., Handa V.L. Breastfeeding and pelvic floor disorders one to two decades after vaginal delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(4): 333.e1–e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.010
15. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., Muñoz A., Dietz H.P. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2019; 25(1): 3–7. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000644
16. Swenson C.W., Morgan D.M., George J., DeLancey J.O. Effect of cyctocele repair on cervix location in women with uterus in situ.

- Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2018; 24(1): 56–9. DOI: 10.1097/SPV.000000000000043
17. Wein A.J. Re: Association between Joint Hypermobility and Pelvic Organ Prolapse in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Urol.* 2017; 198(5): 988–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.071
 18. Yılmaz N., Ozaksit G., Terzi Y.K., Yılmaz S., Budak B., Aksakal O. et al. HOXA11 and MMP2 gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2014; 15(2): 104–8. DOI: 10.5152/jtgga.2014.0088
 19. Alarab M., Drutz H., Lye S. Static mechanical loading influences the expression of extracellular matrix and cell adhesion proteins in vaginal cells derived from premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Reprod. Sci.* 2016; 23(8): 978–92. DOI: 10.1177/1933719115625844
 20. Meijerink A.M., Rijssel R.H. Tissue composition of the vagin wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2013; 75(1): 21–7. DOI: 10.1159/000341709
 21. Ono S. Dynamic regulation of sarcomeric actin filaments in striated muscle. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2010; 67(11): 677–92. DOI: 10.1002/cm.20476
 22. Jakus I.A., Jakus D., Marinović J., Čavar M., Banić I., Vilović K. Expression of Mitochondrial Respiratory Chain Complexes in the Vaginal Wall in Postmenopausal Women with Pelvic Organ Prolapse. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018; 83(5): 487–92. DOI: 10.1159/000480236
 23. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Пер. с англ. В.В. Борисова и Е.В. Дайниченко. В 2-х тт. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир; 1993. 415 с. [Murray R., Granner D., Mayes P., Rodwell V. *Human Biochemistry* (translated from English by V.V. Borisov and E.V. Dainichenko) in two volumes, V.2. Translated from English. М.: Mir, 1993, 415 p. (in Russian)]
 24. Nandikanti L., Sammarco A.G., Chen L., Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O. Levator bowl volume during straining and its relationship to other levator measures. *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30(9): 1457–63. DOI: 10.1007/s00192-019-04006-8
 25. Nyhus M.Ø., Salvesen K.Å., Volløyhaug I. Association between pelvic floor muscle trauma and contraction in parous women from a general population. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2019; 53(2): 262–8. DOI: 10.1002/uog.19195
 26. Токтар Л.Р., Арютин Д.Г., Волкова С.В., Лологаева М.С., Каримова Г.А. Парадоксы перинеологии — реалии сегодняшнего дня. *Доктор.Ру.* 2019; 7(162): 46–51. [Toktar L.R., Aryutin D.G., Volkova S.V., Lologaeva M.S., Karimova G.A. *Current Paradoxes in Perineology. Doctor.Ru.* 2019; 7(162): 46–51. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51
 27. Радзинский В.Е., ред. Перинеология. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: РУДН; 2010. 372 с. [Radzinsky V.E., ed. *Perineology* (second edition, corrected and amended). М: Peoples' Friendship University of Russia, 2010, 372 p. (in Russian)]
 28. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснополяская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 136 с. [Chechneva M.A., Buyanova S.N., Popov A.A., Krasnopolskaya I.V. *Ultrasound diagnosis of genital prolapse and urinary incontinence in women.* М: MEDpress-Inform, 2016, 136 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 16.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2020



Опыт применения комбинированного препарата (НПВП с витаминами группы В) в гинекологической практике

А.Л. Кебина¹, А.С. Сычёва¹, Ю.В. Ковпий², С.И. Гаджиева², А.В. Канахина¹, А.Л. Вёрткин¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата диклофенака с витаминами группы В в терапии болевого синдрома при апоплексии яичников и в раннем послеоперационном периоде после раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала (РДВ).

Дизайн: открытое несравнительное исследование.

Материалы и методы. У 30 пациенток с входными диагнозами «апоплексия яичника» или «гиперплазия эндометрия» в качестве анальгетика применяли комбинированный препарат диклофенака с витаминами группы В: по 3 капсулы в день в течение 3 дней. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Статистически значимая клиническая эффективность комбинированного лекарственного препарата верифицировалась положительной динамикой показателей ВАШ. Болевой синдром после приема первой капсулы уменьшился на 24,1% и к концу первого дня снизился до 39,9% ($p < 0,01$) от исходного значения. К концу второго дня снижение болевого синдрома в сравнении с исходным уровнем составило 80,3% ($p < 0,01$), к концу третьего дня — 88,9% ($p < 0,01$). Нежелательные явления не отмечались.

Заключение. Комбинированный препарат диклофенака с витаминами группы В продемонстрировал хорошую переносимость и статистически значимую клиническую эффективность у пациенток с болевым синдромом при консервативном лечении апоплексии яичников и после РДВ.

Ключевые слова: апоплексия яичников, раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала, НПВС, диклофенак, витамины группы В.

Вклад авторов: Кебина А.Л., Сычёва А.С. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка материала, написание текста; Ковпий Ю.В. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Гаджиева С.И., Канахина А.В. — сбор клинического материала: отбор, обследование и лечение пациенток; Вёрткин А.Л. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кебина А.Л., Сычёва А.С., Ковпий Ю.В., Гаджиева С.И., Канахина А.В., Вёрткин А.Л. Опыт применения комбинированного препарата (НПВП с витаминами группы В) в гинекологической практике. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 79–84. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-79-84

Using a Combination Preparation (NSAID and B vitamins) in Gynecologic Practice

A.L. Kebina¹, A.S. Sychyova¹, Yu.V. Kovpiy², S.I. Gadzhieva², A.V. Kanakhina¹, A.L. Vyortkin¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

² S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 21 Vuchetich St., Moscow, Russian Federation 127206

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy and safety of a combination preparation containing diclofenac and B vitamins as a treatment for pain in patients with ruptured corpus luteum, or pain in the early postoperative period after diagnostic dilation and curettage (D&C) of the uterus and cervical canal.

Кебина Анастасия Леонидовна — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1173-3423. E-mail: akebina@list.ru

Сычёва Александра Сергеевна (автор для переписки) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7563-0151. E-mail: docsycheva@gmail.com

Ковпий Юлия Владимировна — к. м. н., заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: kafedrakf@mail.ru (Окончание на с. 80.)



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

Materials and Methods: Thirty patients with initial diagnoses of “ruptured corpus luteum” or “endometrial hyperplasia” received a combination analgesic containing diclofenac and B vitamins (three capsules daily for three days). Pain intensity was assessed on a visual analogue scale (VAS).

Study Results: Statistically significant clinical effectiveness of the combination preparation was verified by positive changes in VAS scores. Pain intensity decreased by 24.1% from baseline after intake of the first capsule and by 61.1% ($p < 0.01$) by the end of the first day. By the end of the second day, pain intensity decreased by 80.3% ($p < 0.01$) from baseline and by the end of the third day by 88.9% ($p < 0.01$). No adverse events were reported.

Conclusion: The combination preparation containing diclofenac and B vitamins showed good tolerability and statistically significant clinical effectiveness in patients with pain receiving conservative treatment for ruptured corpus luteum or post-D&C pain.

Keywords: ruptured corpus luteum, diagnostic dilation and curettage of the uterus and cervical canal, NSAIDs, diclofenac, B vitamins.

Contributions: Dr. A.L. Kebina and Dr. A.S. Sychyova processed, analyzed, and interpreted data, did statistical analysis, and wrote the paper. Dr. Yu.V. Kovpiy designed the study, collected clinical material, processed, analyzed, and interpreted data, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. S.I. Gadzhieva and Dr. A.V. Kanakhina collected clinical material and selected, examined and treated patients. Dr. A.L. Vyortkin was responsible for design of the study, reviewed critically important content, and approved the final version submitted for publication.

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

For citation: Kebina A.L., Sychyova A.S., Kovpiy Yu.V., Gadzhieva S.I., Kanakhina A.V., Vyortkin A.L. Using a Combination Preparation (NSAID and B vitamins) in Gynecologic Practice. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 79–84. (in Russian) DOI: DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-79-84

ВВЕДЕНИЕ

Боль — физиологический феномен, который информирует о воздействиях, повреждающих организм или представляющих для него потенциальную опасность [1]. Наряду с полезной, сигнальной функцией боль характеризуется рядом патологических эффектов, таких как тягостное переживание, ограничение подвижности, дисрегуляция функций органов и систем. Боль является наиболее распространенным признаком многих заболеваний. Наиболее частую причину обращения к врачу — акушеру-гинекологу представляет тазовая боль. Известно, что около 50–60% диагностических лапароскопий производится больным, имеющим хронические тазовые боли [2].

При лечении пациенток с болевым синдромом главной задачей является уменьшение его интенсивности. Основные группы лекарственных препаратов, используемых для обезболивания, — анальгетики (наркотические и ненаркотические) и анестетики (местные и общие). В настоящее время в арсенале врача имеется значительное количество НПВС. Особого внимания заслуживают препараты, обладающие мощным фармакологическим профилем, удачно сочетающие клиническую эффективность и безопасность, а также имеющие различные формы выпуска [3–5].

Одним из направлений повышения эффективности и безопасности терапии боли является применение адьювантных средств, позволяющих добиться обезболивающего эффекта с применением малых доз НПВС и, соответственно, с меньшим риском развития побочных эффектов. В этой связи несомненный интерес представляет накопленный к настоящему времени значительный опыт одновременного применения НПВС, в частности диклофенака, и витаминов группы В, что обусловлено активным участием последних в метаболизме нервной ткани [6].

Применение диклофенака при острой боли, связанной с гинекологическими заболеваниями, обоснованно в связи с его комбинированным (анальгетическим и противовоспа-

лительным) действием. S.J. Downing и соавт. показали, что диклофенак снижает чувствительность клеток фаллопиевых труб к воздействию медиатора воспаления гистамина: уменьшается выраженность электрофизиологического ответа и снижается интенсивность мышечного сокращения. Примечательно, что другие НПВС, исследованные в данной работе (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин и напроксен), не оказывали столь значимого воздействия на реактивность фаллопиевых труб [7].

Диклофенак широко используется при альгодисменорее. Результаты исследований показывают, что он позволяет не только снизить интенсивность боли, но и улучшить переносимость физических нагрузок [8] и восстановить субъективное и объективное качество сна [9] в менструальном периоде. Помимо ингибирования простагландинов выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании показано, что он может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов, снижая концентрацию IL-6 и повышая содержание IL-10. Такое изменение соотношения этих медиаторов способствует замедлению секреции провоспалительных факторов (L.L. Martinez и соавт., 1999) [10].

Целью нашего исследования явилась оценка анальгетической активности фиксированной комбинации диклофенака натрия с витаминами группы В (препарат Клодифен Нейро) для купирования болевого синдрома при апоплексии яичников и в раннем послеоперационном периоде после раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала (РДВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В краткосрочное открытое несравнительное исследование включены 30 пациенток гинекологического профиля с острой болью в животе, которые поступали по каналу скорой медицинской помощи с входным диагнозом «апоплексия яичника

Гаджиева Севиндж Исмихан кызы — врач — акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ». 127206, Россия, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21. E-mail: gadzhieva.sevi@gmail.com

Канахина Александра Валерьевна — клинический ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru
Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9605-9117. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>. E-mail: kafedrakf@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 79.)

легкой степени» (n = 10) или в плановом порядке для выполнения РДВ по поводу гиперплазии эндометрия (n = 20).

В качестве анальгетика пациентки получали препарат Клодифен Нейро: 50 мг диклофенака натрия в комбинации с 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,25 мг цианокобаламина (WORLD MEDICINE, Великобритания).

Критериями включения служили:

- возраст старше 18 лет;
- болевой синдром;
- компенсированный соматический статус;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- развитие побочных эффектов препарата;
- непереносимость диклофенака или витаминов группы В в анамнезе;
- декомпенсация сопутствующего соматического заболевания;
- острое эрозивное повреждение желудочно-кишечного тракта в течение месяца до начала исследования;
- желание пациентки выйти из исследования.

Клиническая характеристика группы пациенток представлена в *таблице 1*.

Клодифен Нейро назначали для купирования болевого синдрома при поступлении или в раннем послеоперационном периоде по 1 капсуле 3 раза в день с интервалом 8 часов. Выраженность болевого синдрома оценивали до каждого приема препарата и через 3 часа после приема в течение 3 дней. Для оценки применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ, мм). Пациентки вели дневник приема

препарата, в котором должны были ежедневно отмечать уровень боли по ВАШ и возникавшие нежелательные явления. Осмотр больных проводили ежедневно.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Microsoft Excel 2010 и при помощи статистических онлайн-калькуляторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 30 женщин, включенных в исследование, все 30 (100,0%) завершили его. На протяжении 3 дней приема препарата нежелательные явления не отмечались. Динамика болевого синдрома представлена в *таблице 2*.

Через 3 часа после использования первой капсулы Клодифена Нейро болевой симптом уменьшился на 24,1%, а к концу первого дня он снизился до 39,9% (p < 0,01) от исходного значения по шкале ВАШ (см. *табл. 2, рис. 1*).

Дальнейший анализ показал статистически значимое снижение болевого синдрома на конец второго дня на 80,3%, на конец третьего дня на 88,9% от исходного уровня (в обоих случаях p < 0,01).

В *таблице 3* представлена динамика болевого синдрома у больных с апоплексией яичника (первая подгруппа) и в раннем послеоперационном периоде после РДВ (вторая подгруппа).

В обеих подгруппах исследуемых женщин максимальное снижение болевого синдрома отмечено в первый день приема: в первой подгруппе чувство боли снизилось на 76,2% (p < 0,01), во второй — на 54,0% (p < 0,01). В течение двух последующих дней использования препарата динамика уменьшения боли в обеих подгруппах сохранялась (см. *табл. 3, рис. 2*).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика исследуемой группы (n = 30)
Clinical characteristics of the study population (n = 30)

Параметры / Parameter	Значения / Value	
Возраст, лет / Age, years	38,20 ± 10,76*	36 [30; 43]**
Пол / Gender: • женщины / female	30	100,0%
Причина назначения Клодифена Нейро / Indication for Clodifen Neuro: • апоплексия яичника / ruptured corpus luteum • раздельное диагностическое выскабливание по поводу гиперплазии эндометрия / diagnostic dilation and curettage for endometrial hyperplasia	10 20	33,3% 66,7%
Сопутствующее заболевание / Concomitant diseases: • ожирение / obesity • бронхиальная астма / asthma • хронический гастрит / chronic gastritis • варикозная болезнь вен нижних конечностей / varicose veins of lower extremities • мигрень / migraine • эндометриоз / endometriosis • поликистоз почек / polycystic kidney disease • хронический бронхит / chronic bronchitis • псориаз / psoriasis • артериальная гипертензия / arterial hypertension • мастопатия / mastopathy • постинфарктный кардиосклероз / postinfarction cardiac fibrosis • последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу / sequelae of an ischemic cerebrovascular accident • хронический калькулезный холецистит / chronic calculous cholecystitis	4 2 5 1 1 1 1 1 1 4 1 1 1 1	13,3% 6,7% 16,7% 3,3% 3,3% 3,3% 3,3% 3,3% 13,3% 3,3% 3,3% 3,3%

* M ± SD.

** Me [25%; 75%].

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль внизу живота — самая распространенная жалоба в гинекологической практике. Этот симптом очень неспецифичен, так как возникает при многих заболеваниях. Поскольку в области таза концентрация чувствительных нервных ганглиев невелика, болевые импульсы, идущие от органов малого таза, плохо дифференцируются в ЦНС, часто боль кажется иррадирующей, иногда женщина чувствует боль после устранения ее причины (фантомная боль). Обследуя пациентку с жалобами на боль внизу живота, необходимо учитывать и индивидуальное восприятие боли, и разный порог болевой чувствительности [11].

Таблица 2 / Table 2

Динамика болевого синдрома на фоне лечения, мм по ВАШ (M ± m)
Changes in pain intensity during treatment, mm (VAS) (M ± m)

День и номер приема препарата / Day and number of drug administration	До приема / Before administration	После приема / After administration	
1	1-й прием / Administration 1	5,100 ± 0,494	3,867 ± 0,550
	2-й прием / Administration 2	4,333 ± 0,466	2,433 ± 0,331
	3-й прием / Administration 3	2,967 ± 0,471	2,033 ± 0,327
2	1-й прием / Administration 1	3,500 ± 0,400	1,967 ± 0,297
	2-й прием / Administration 2	2,200 ± 0,347	1,367 ± 0,251
	3-й прием / Administration 3	1,833 ± 0,346	1,000 ± 0,225
3	1-й прием / Administration 1	1,667 ± 0,369	0,900 ± 0,211
	2-й прием / Administration 2	1,133 ± 0,283	0,767 ± 0,213
	3-й прием / Administration 3	0,633 ± 0,182	0,567 ± 0,171

Недостаточная эффективность обезболивающей терапии в раннем послеоперационном периоде после РДВ остается одной из наиболее актуальных проблем в медицине.

Рис. 1. Динамика болевого синдрома за первые сутки приема препарата Клодифен Нейро, мм по ВАШ.

* Различие с исходным показателем статистически значимо: $p < 0,01$

Fig. 1. Changes in pain intensity during first day of treatment with Clodifen Neuro, mm (VAS).

* The difference from baseline value was statistically significant: $p < 0.01$

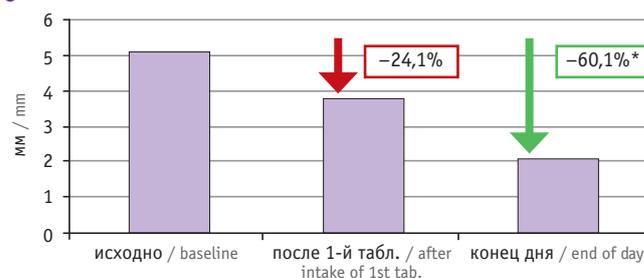


Рис. 2. Динамика болевого синдрома за период приема препарата Клодифен Нейро, мм по ВАШ.

Примечание. Подгруппа 1 — пациентки с апоплексией яичника; подгруппа 2 — пациентки после раздельного диагностического выскабливания

Fig. 2. Changes in pain intensity during treatment with Clodifen Neuro, mm (VAS).

Note: Subgroup 1: patients with ruptured corpus luteum, subgroup 2: patients who underwent diagnostic dilation and curettage

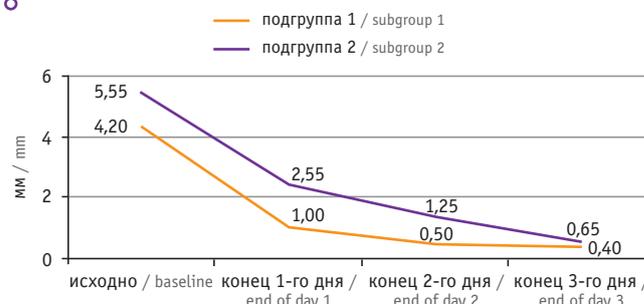


Таблица 3 / Table 3

Динамика болевого синдрома при использовании препарата Клодифен Нейро в разных подгруппах, мм по ВАШ (M ± m)
Changes in pain intensity during treatment with Clodifen Neuro in subgroups, mm (VAS) (M ± m)

Подгруппы / Subgroup	Исходно / Baseline	Конец 1-го дня / End of day 1	Конец 2-го дня / End of day 2	Конец 3-го дня / End of day 3
Общая динамика / Overall change	5,100 ± 0,494	2,033 ± 0,327*	1,000 ± 0,225*	0,567 ± 0,171*
Пациентки с апоплексией яичника / Ruptured corpus luteum	4,20 ± 2,15	1,00 ± 1,05*	0,50 ± 0,85*	0,40 ± 0,70*
Пациентки в раннем послеоперационном периоде после раздельного диагностического выскабливания / Early postoperative period after diagnostic dilation and curettage	5,55 ± 2,89	2,55 ± 1,88*	1,25 ± 1,33*	0,65 ± 1,04*

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с исходными показателями: $p < 0,01$.
Note: * The difference from baseline value was statistically significant: $p < 0.01$.

Несмотря на широкий выбор медикаментозного и немедикаментозного обезболивания, 33–75% пациенток жалуются на боль средней и сильной степени выраженности (F.M. Ferrante, T.R. VadeBoncouer, 1998) [12].

Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно, и в формировании хронической боли является основанием для обязательного включения в схему лечения после РДВ препаратов группы НПВС.

Широкое использование НПВС для послеоперационного обезбоживания входит в число 15 наиболее значимых медицинских инноваций за последние 30 лет, где стоит в одном ряду, например, с внедрением лапароскопической хирургии. НПВС в лечении послеоперационной боли являются препаратами патогенетической направленности (в отличие от опиоидных анальгетиков), поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается воспалением травмированных тканей [13].

Апоплексия яичника — внезапно наступившее кровоизлияние в яичник, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и кровотечением в брюшную полость. Встречается у 0,5–2,5% гинекологических больных, в структуре всех острых гинекологических заболеваний занимает третье место, составляя 17% [14]. Основными проявлениями апоплексии яичника являются боль и признаки внутреннегo кровотечения.

В клинической практике при легкой форме заболевания, с кровопотерей не более 150 мл, предпочтение чаще отдается консервативному лечению. Оно включает в себя покой, лед на низ живота (способствует спазму сосудов), применение препаратов гемостатического действия (этамзилат), спазмолитиков и анальгетиков (папаверин, дротаверин, НПВС), витаминов (тиамин, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин), физиотерапевтические процедуры (электрофорез с хлоридом кальция, СВЧ-терапия). В нашем исследовании в подгруппе у женщин с апоплексией яичника максимальное снижение болевого синдрома отмечено в первый день приема Клодифена Нейро: к концу первого дня боль снизилась на 76,2% ($p < 0,01$). При дальнейшем использовании препарата в течение двух дней динамика уменьшения боли сохранялась, что подтверждает эффективность его применения при апоплексии яичника легкой степени.

Считается, что один из механизмов формирования пролиферативных заболеваний женской половой сферы — нарушение микроциркуляции в пораженных тканях, а следовательно, ухудшение окислительно-восстановительных процессов, усиление перекисного окисления мембран клеток и выброс биогенных аминов. Поэтому средства, устраняющие названные эффекты, т. е. воздействующие на антиоксидантную систему, играют существенную роль в профилактике данных заболеваний.

Витаминотерапия улучшает эффект хирургического лечения и входит в состав комплексной терапии, проводимой

после операции. При этом широко используются витамин А, витамины В₁, В₆ и В₁₂, что связано с их высокой антиоксидантной активностью.

Известно, что некоторые витамины непосредственно влияют на функцию репродуктивной системы. Например, витамины В₁, В₂, В₆, В₉, Е обладают гонадотропным действием и участвуют в обмене эстрогенов. Витамины А, В₆, С, Е улучшают координационные связи в репродуктивной системе. Часто витамины используют в качестве негормональной терапии для восстановления овуляторного менструального цикла у подростков и женщин, в том числе после операций на яичниках — в составе комплексного послеоперационного лечения [15]. Тиамин (витамин В₁) в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коферментом многих ферментных реакций. Этот витамин играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обменах, активно участвует в процессах нервного возбуждения в синапсах. Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, в фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование). Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма: в переносе метильных групп, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов.

На сегодняшний день имеется возможность использовать комбинированные препараты, например Клодифен Нейро, сочетающий в себе НПВС и комплекс витаминов группы В. Диклофенак оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие. Комбинация витаминов группы В потенцирует анальгезирующее действие диклофенака, позволяя использовать для анальгезии его невысокие дозировки и тем самым повышая безопасность терапии [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственный препарат Клодифен Нейро быстро и эффективно снимает острую боль у пациенток гинекологического профиля. Хорошая переносимость препарата дает возможность безопасно использовать его у пациенток разных возрастных групп без необходимости снижения дозы, что повышает комплаенс больных.

Клодифен Нейро по 1 капсуле 3 раза в день в течение трех дней статистически значимо уменьшает болевой синдром при консервативном лечении апоплексии яичников и в раннем послеоперационном периоде после раздельного диагностического выскабливания, являясь эффективным и безопасным препаратом в повседневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Дизрегуляторные механизмы патологической боли. В кн.: Крыжановский Г.Н., ред. *Дизрегуляторная патология*. М.: Медицина, 2002: 616–34. [Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. *Dysregulation mechanisms underlying pathologic pain*. Published in Kryzhanovsky G.N. (ed.) *Dysregulatory pathology*. M: Medicine, 2002, 616–34. (in Russian)]
2. Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F., Lipschutz R.C., Steege J.F. *Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of*

life, and economic correlates. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87(3): 321–7. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00458-0

3. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. *Скорая помощь при болевых синдромах в гинекологии*. Фарматека. 2013; 3: 61–4. [Apolikhina I.A., Teterina T.A. *Acute Management of pain syndromes in gynecology*. *Farmateka*. 2013; 3: 61–4. (in Russian)]
4. Данилов А.Б. Место диклофенака в лечении острой боли. *Рус. мед. журн.* 2011; 10: 646–7. [Danilov A.B. *Diclofenac in acute pain management*. *Russian Medical Journal*, 2011, 10, 646–7. (in Russian)]

5. Пахомова И.Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов). *Фарматека*. 2009; 9: 45–9. [Pachomova I.G. Place of non-steroid anti-inflammatory drugs in gynecological practice (rational selection of taking into account side effects). *Farmateka*. 2009; 9: 45–9. (in Russian)]
6. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение диклофенака с витаминами группы В у пациентов с поясничной болью. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 108–12. [Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. The use of diclofenac with vitamins of V group in patients with low back pain. *Consilium Medicum*. 2015; 17(9): 108–12. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2015.9.108-112
7. Downing S.J., Tay J.I., Maguiness S.D., Watson A., Leese H.J. Effect of inflammatory mediators on the physiology of the human fallopian tube. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2002; 5(2): 54–60. DOI: 10.1080/1464727022000198932
8. Chantler I., Mitchell D., Fuller A. Diclofenac potassium attenuates dysmenorrhea and restores exercise performance in women with primary dysmenorrhea. *J. Pain*. 2009; 10(2): 191–200. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.08.006
9. Iacovides S., Avidon I., Bentley A., Baker F.C. Diclofenac potassium restores objective and subjective measures of sleep quality in women with primary dysmenorrhea. *Sleep*. 2009; 32(8): 1019–26. DOI: 10.1093/sleep/32.8.1019
10. Martinez L.L., Aparecida De Oliveira M., Fortes Z.B. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hypertension*. 1999; 34(4; Pt. 2): 997–1001. DOI: 10.1161/01.hyp.34.4.997
11. Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии. *Рус. мед. журн.* 1999; 7(18): 883. [Saيدova R.A. Pain in gynecology. *Russian Medical Journal*, 1999, 7(18): 883. (in Russian)]
12. Ferrante F.M., VadeBoncouer T.R. Postoperative Pain Management / Послеоперационная боль. М.: Медицина; 1998: 640. DOI: 10.2519/jospt.1996.24.4.227
13. Fuchs V., Sox H. Physician's views of the relative importance of thirty medical innovations. *Health Affairs*. 2001; 20(5): 30–42. DOI: 10.1377/hlthaff.20.5.30
14. Сатыбалдина Б.А., Еспаева Р.Н., Сахмудинова Л.С., Бурычин К.В., Муратбаева Д.К. Апоплексия яичника. Этиология. Патогенез. Лечение. *Вестн. КазНМУ*. 2015; 4: 28–30. [Satybaldina B.A., Espaeva R.N., Sakhmudinova L.S., Burychin K.V., Muratbaeva D.K. Ruptured corpus luteum. Etiology. Pathogenesis. Treatment. *Vestnik KazNMU*, 2015, 4: 28–30. (in Russian)]
15. Свидинская Е.А., Есина Е.В. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Тайм Фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2015; 14: 825. [Svidinskaya E.A., Esina E.V. Using the combination vitamin-mineral supplement Time Factor in the treatment of menstrual disorders and premenstrual syndrome. *Russian Medical Journal. Mother and Child*, 2015, 14: 825. (in Russian)]
16. Кнорринг Г.Ю., Алиев З.К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов. *Мед. алфавит*. 2020; 1(1): 28–30. Knorring G., Aliev Z. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects. *Med. Alphabet*. 2020; 1(1): 28–30. ■

Поступила / Received: 09.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 04.05.2020



Гормоны и сосуды: *pro et contra*

М.Р. Кузнецов^{1,2}, О.В. Папышева², Б.Б. Орлов², И.В. Сорокина²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изложить современные представления о применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для профилактики патологических состояний, возникающих у женщин в пери- и постменопаузе.

Основные положения. МГТ обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции.

Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные. При назначении МГТ следует учитывать терапевтическое окно — не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбозомболических осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, из гестагенов наиболее безопасен дидрогестерон.

Заключение. Своевременно назначенная МГТ позволяет профилактировать развитие многих опасных для жизни патологических состояний, а правильный выбор препаратов для МГТ — существенно снизить тромботические риски.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальная гормональная терапия, атеросклероз, сахарный диабет, деменция, венозные тромбозомболические осложнения, эстрогены, дидрогестерон.

Вклад авторов: Кузнецов М.Р. — написание текста (аспекты сосудистой и дегенеративной деменции), утверждение рукописи для публикации; Папышева О.В. — написание текста (введение, нарушения липидного и углеводного обмена, ишемическая болезнь сердца); Орлов Б.Б. — написание текста (венозные тромбозомболические осложнения); Сорокина И.В. — подборка литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В. Гормоны и сосуды: *pro et contra*. Доктор.Ру. 2020; 19(6): 85–90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90

Hormones and Vessels: Pros and Cons

M.R. Kuznetsov^{1,2}, O.V. Papyшева², B.B. Orlov², I.V. Sorokina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

² S.S. Yudin City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 4 Kolomensky Proyezd, Moscow, Russian Federation 115446

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe the current understanding of menopausal hormone therapy (MHT) as a means to prevent perimenopausal and postmenopausal disorders.

Key Points: MHT provides extremely powerful protection against atherosclerosis, diabetes mellitus, abdominal obesity, and vascular and degenerative dementia.

Oral MHT is four to five times more effective than transdermal MHT. A therapeutic window of no more than five-ten years after the onset of menopause should be respected in prescribing MHT. Minimal doses of natural estrogen are preferable for reducing the risk of venous thromboembolic events, while dydrogesterone is the safest gestagen.

Conclusion: MHT, initiated in a timely fashion, prevents many life-threatening disorders, and the correct choice of medications significantly reduces the risk of thrombotic events.

Keywords: menopause, menopausal hormone therapy, atherosclerosis, diabetes mellitus, dementia, venous thromboembolic events, estrogens, dydrogesterone.

Contributions: Dr. M.R. Kuznetsov contributed to writing the article (section about vascular and degenerative dementia) and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. O.V. Papyшева contributed to writing the article (introduction and sections about impairment in lipid and carbohydrate metabolism and ischemic heart disease). Dr. B.B. Orlov contributed to writing the article (section about venous thromboembolic events). Dr. I.V. Sorokina selected published source materials.

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

For citation: Kuznetsov M.R., Papyшева O.V., Orlov B.B., Sorokina I.V. Hormones and Vessels: Pros and Cons. Doctor.Ru. 2020; 19(6): 85–90. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90

Кузнецов Максим Робертович (**автор для переписки**) — профессор РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Института кластерной хирургии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7146-1348. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6926-6809>. E-mail: mrkuznetsov@mail.ru

Папышева Ольга Виуленовна — к. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: viulen@mail.ru
(Окончание на с. 86.)



Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики (2011), каждая пятая женщина боится принимать препараты на основе половых гормонов в связи с возможным развитием осложнений, в первую очередь связанных с сердечно-сосудистой системой [1]. Чаще используются данными препаратами в виде гормональной контрацепции молодые женщины. Женщины среднего и пожилого возраста относятся к ним более настороженно. В то же время при наступлении менопаузы происходит глобальная перестройка в организме женщины, приводящая к инициации многих патологических процессов. Помимо вазомоторных симптомов, проявляющихся сразу и значительно снижающих качество жизни пациенток, постепенно и малозаметно развиваются более опасные для жизни осложнения, такие как остеопороз, саркопения, метаболический синдром, сахарный диабет (СД) атеросклероз различной локализации (коронарные, церебральные и периферические артерии). Осложнения данных заболеваний могут стать причиной преждевременной смерти. При этом начинают прогрессировать патологические состояния и со стороны головного мозга: нарушения сна, тревожность, депрессия, мигрень, деменция и др. [2].

По данным исследования GBD (Глобальное бремя болезней), основными причинами смерти в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания, онкологические болезни, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), СД [2]. При этом приоритетность смертельных заболеваний у женщин различается в зависимости от их возраста, что связано с длительностью временного периода после наступления менопаузы.

Как видно из представленных в *таблице 1* данных, в группах женщин 50–69 и ≥ 70 лет лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, что связано с крайне негативным влиянием менопаузы на развитие атеросклероза. На ее фоне происходит целый комплекс патологических изменений непрямого и прямого действия на артерии: нарушается липидный обмен, развиваются инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и висцеральное ожирение, активируется ренин-ангиотензинная система, снижается уровень NO-синтазы, усиливается оксидантный стресс, повышается ригидность артерий, формируется эндотелиальная дисфункция и т. д. [3].

Не следует забывать и о таком факторе, как снижение физической активности, которое тоже способствует развитию ожирения. Если набор веса в среднем возрасте — это просто проявление старения, не связанное с менопаузальными гормональными изменениями, то снижение уровня эстрогенов в менопаузальном периоде может способствовать накоплению абдоминальной жировой ткани [4–7]. Показано, что у женщин без метаболических нарушений и с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²), но с окружностью талии более 80 см повышен риск развития рака молочной железы (РМЖ): ОР = 1,38; 95%-й ДИ: 1,09–1,75. По всей видимости, повышенный риск РМЖ и других онкологических болезней связан с хроническим воспалением, возникающим на фоне ожирения [8]. Увеличение веса приводит также ко многим психологическим проблемам. В частности, снижается самооценка, возникают сексуальная дисфункция, депрессия и в целом психологический дистресс [4].

Назначение же менопаузальной гормональной терапии (МГТ) положительно влияет на гомеостаз глюкозы и липидов за счет воздействия на β-клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Это приводит к уменьшению абдоминального жира, улучшению метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину, снижению заболеваемости СД 2 типа [9–11]. В одном из метаанализов, включавшем 107 исследований, показано, что у женщин, изначально не имеющих СД, МГТ уменьшает заболеваемость на 30%, а у женщин с диабетом МГТ снижает уровень глюкозы крови натощак на 11,5%, а индекс инсулинорезистентности — на 36%. При этом пероральная терапия оказывала более выраженное положительное влияние на показатели углеводного обмена [12].

Еще в одном исследовании представлены результаты наблюдения за женщинами, которые в течение 2 лет во время менопаузы принимали эстрадиол/дидрогестерон 1/10 в циклическом режиме перорально. Получено статистически значимое снижение уровня глюкозы крови натощак (с 5,13 ± 0,07 до 4,87 ± 0,06 ммоль/л, p < 0,05) и инсули-

Таблица 1 / Table 1

Ведущие причины смерти женщин в постменопаузе [2]

The leading causes of death in postmenopausal women [2]

Возраст / Age	
50–69 лет / 50-69 years	70 лет и более / 70 and older
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease
Инсульт / Stroke	Инсульт / Stroke
Рак молочной железы / Breast cancer	Болезнь Альцгеймера / Alzheimer's disease
Рак легких / Lung cancer	Инфекции нижних дыхательных путей / Lower respiratory tract infections
Колоректальный рак / Colorectal cancer	Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease
Цирроз печени / Hepatic cirrhosis	Другие сердечно-сосудистые заболевания / Other cardiovascular disorders
Рак яичников / Ovarian cancer	Гипертоническая болезнь / Hypertensive disease
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Рак легких / Lung cancer
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	Сахарный диабет / Diabetes mellitus
Рак желудка / Gastric cancer	Рак молочной железы / Breast cancer
Рак шейки матки / Cervical cancer	Хронические заболевания почек / Chronic kidney disease

Орлов Богдан Борисович — к. м. н., заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: bborlov@mail.ru

Сорокина Инна Валерьевна — врач — сосудистый хирург ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». 115446, Россия, г. Москва, Коломенский пр-д, д. 4. E-mail: innamir22@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 85.)

на ($4,14 \pm 0,13$ до $2,88 \pm 0,11$ МЕ/л, $p < 0,01$), на основании чего авторы вынесли заключение, что МГТ при таком сочетании препаратов может предотвращать развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа [13].

В 2018 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества по мено- и андропause (англ. European Menopause and Andropause Society — EMAS) «Менопауза и сахарный диабет», в которых обобщены полученные результаты и, в частности, говорится [14]:

- МГТ оказывает положительное действие на гликемический профиль у женщин как без СД, так и с диагностированным СД 2 типа;
- своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа;
- предпочтительна пероральная МГТ, так как она обладает наиболее выраженным эффектом в отношении углеводного обмена (за исключением случаев абсолютных противопоказаний);
- при наличии высокого риска тромбозов можно попробовать использовать трансдермальные формы МГТ;
- из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ предпочтительны метаболически нейтральные, не снижающие положительного влияния эстрогенов на углеводный обмен (такие как прогестерон и дидрогестерон).

На прошедшем в мае 2019 г. в Берлине Европейском конгрессе по мено- и андропause также подробно обсуждались вопросы эффективности и безопасности различных видов МГТ. Было показано, что при пероральном приеме эстрогены всасываются в кишечнике и портальной циркуляцией доставляются в гепатоциты, чем достигается супрафизиологическая концентрация в печени перед разбавлением внутри системной циркуляции [15–17]. Это позволяет положительно влиять на метаболизм липидов в гепатоцитах в виде повышения синтеза ЛПВП и элиминации из кровотока ЛПНП, а также на углеводный обмен в виде повышения чувствительности к инсулину. При трансдермальной терапии эстрогенами таких супрафизиологических дозировок в печени, сохраняющих терапевтическую дозу, достичь невозможно, поэтому трансдермальная терапия не может оказывать благоприятного действия на липидный и углеводный обмен. При этом следует отметить тот факт, что на примере МГТ с дидрогестероном показано статистически значимое повышение концентрации антиатерогенных ЛПВП в плазме крови [18, 19].

Вслед за рекомендациями по менопаузе и сахарному диабету EMAS в 2020 г. опубликованы новые рекомендации по менопаузе и дислипидемиям, в которых отмечено [20]:

- системные эстрогены при пероральном приеме в составе МГТ индуцируют значительное дозозависимое снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и липопротеина (а), а также увеличение концентрации ЛПВП;
- предпочтительными гестагенами в составе комбинированной МГТ являются метаболически нейтральные гестагены: дидрогестерон или прогестерон;
- пациенткам с выраженной триглицеридемией могут рекомендоваться трансдермальные формы эстрогенов в сочетании с метаболически нейтральными гестагенами (дидрогестерон или прогестерон);
- МГТ должна применяться совместно с основным видом терапии дислипидемий, с коррекцией питания и физических нагрузок.

Учитывая вышеизложенное, применение пероральных эстрогенов и дидрогестерона может рассматриваться как

терапия выбора у женщин с дислипидемией без выраженной триглицеридемии. Данные рекомендации еще раз подтвердили благоприятное влияние системной пероральной МГТ на метаболические нарушения.

Выявлено, что во время менопаузы повышаются уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и ФНО- α , и снижается концентрация противовоспалительного IFN- γ . МГТ частично устраняет влияние старения на иммунитет за счет увеличения количества В- и Т-клеток и снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL-6. Кроме этого, МГТ улучшает баланс цитокинов Th1/Th2. Все это позволяет лучше бороться с различными инфекционными и онкологическими процессами [21].

В одном из последних отечественных исследований обнаружено, что стандартная, низко- и ультранизкодозированная пероральная МГТ с дидрогестероном оказывает положительное влияние на уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов, которые характерны для коморбидных пациентов с СД 2 типа, ХОБЛ и климактерическим синдромом, и помогает достигать индивидуальных целевых показателей гликемии [22].

Как отмечено выше, ИБС является основной причиной смерти женщин в постменопаузе. Поэтому именно на ИБС проводились многочисленные исследования влияния МГТ на развитие атеросклероза. В целом современные данные свидетельствуют об эффективности МГТ в отношении профилактики коронарных событий. При этом положительный эффект может зависеть от возраста женщины, времени начала терапии и длительности менопаузы, типа и дозы гормонов, в особенности гестагена.

Так, были проанализированы данные финского национального регистра за 2002–2009 гг., включавшего 91 130 женщин в постменопаузе; продолжительность наблюдения составила 378 602 пациенто-года, а длительность применения МГТ — от 1 года до 9 лет. Женщины были разделены на две группы в зависимости от возраста начала применения МГТ — до и после 60 лет [23]. Смертность у женщин, начавших принимать МГТ в более молодом возрасте (до 60 лет), была в 2,5 раза ниже, чем у женщин, начало лечения которых пришлось на более поздний срок (после 60 лет).

Это может быть связано с защитными эффектами МГТ в более молодом возрасте, когда еще нет сформированной атеросклеротической бляшки. В таком случае эстрогены усиливают вазодилатацию за счет увеличения концентраций NO и PGI $_2$, уменьшается воспаление эндотелия в связи со снижением уровней САМs, MCP-1 и ФНО- α , снижается пролиферация гладкомышечных клеток, уменьшается активация тромбоцитов и перекисного окисления ЛПНП, в меньшей степени откладываются в сосудистой стенке. Назначение же МГТ при уже сформированной атеросклеротической бляшке, имеющей покрывку, чревато вредными эффектами, ведущими к ее нестабильности. Это обусловлено сниженной экспрессией и функцией эстрогеновых рецепторов, уменьшением эстрогенопосредованной вазодилатации на фоне повышения воспалительного процесса, уровня MMP и неоваскуляризации [24]. Именно поэтому крайне важно инициировать терапию в пределах окна терапевтических возможностей.

Отдельно следует остановиться на деменции, которая может носить сосудистый характер (быть следствием атеросклероза церебральных и прецеребральных артерий) и иметь дегенеративную природу, проявляющуюся болезнью Альцгеймера — третьей по частоте причиной смерти у женщин старше 70 лет (см. *табл. 1*). Показано, что наряду

с классическими симптомами одним из признаков репродуктивного старения выступают нарушения когнитивных способностей: внимания, восприятия, памяти, речи, интеллекта — возможностей познавать мир и взаимодействовать с ним [25]. При этом установлено, что переломный момент в снижении когнитивных способностей приходится на период перименопаузы [26]. В одном из исследований выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом на момент ранней овариектомии и возникновением деменции (OR = 1,46; 95%-й ДИ: 1,13–1,90; p = 0,005), а также паркинсонизма (OR = 1,68; 95%-й ДИ: 1,06–2,67; p = 0,003). С другой стороны, среди женщин, перенесших овариектомию до 45 лет, но получавших заместительную терапию эстрогенами до 50 лет (т. е. до того возраста, когда в среднем наступает менопауза), повышения риска развития когнитивных нарушений и деменции не отмечалось [27].

При наступлении менопаузы в головном мозге женщины происходит целый комплекс патологической разбалансировки нейромедиаторов (табл. 2), ведущий к формированию депрессивного состояния [28]. Назначение пероральных эстрогенов способно восстановить их нормальные уровни и уменьшить проявления депрессии.

Неоднократно проводились исследования, направленные на выяснение причины развития когнитивных нарушений у женщин после менопаузы. Так, в шведском проспективном популяционном исследовании, которое длилось 20 лет и включало 6103 женщины в возрасте 57,5 ± 5,9 года, изучалась связь атеросклероза с различными подтипами деменции и соответствующими заболеваниями. Авторы сделали вывод, что развившаяся у 462 человек деменция была связана с более высоким индексом интима-медиа сонной артерии, т. е. во многом была связана с атеросклерозом [29].

Еще в одном исследовании показано, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к снижению когнитивных функций ЦНС и является преморбидным фоном для форми-

рования тревожно-депрессивных расстройств, в то время как эстрогены обладают антидепрессивным эффектом. Своевременно начатая МГТ, воздействуя в том числе на стволовые клетки гиппокампа, профилактирует развитие нейродегенеративных заболеваний и, по данным метаанализа, снижает риск развития болезни Альцгеймера [30].

Таким образом, в целом эстрогены оказывают целый комплекс благоприятных воздействий на головной мозг: улучшают обмен нейромедиаторов, повышают интеграцию нейронов, имеют нейротрофическое и нейропротективное свойства, способствуют повышению утилизации глюкозы клетками головного мозга, обладают антигипоксантами эффектами, увеличивают мозговой кровоток [31]. Кроме этого, эстрогены уменьшают патологические отложения амилоида — ключевого звена патогенеза болезни Альцгеймера — и подавляют активность клеток микроглии [32].

Тот факт, что около двух третей случаев болезни Альцгеймера развивается именно у женщин в постменопаузе, указывает на гендерный характер этого распространенного заболевания в отсутствие должного уровня эстрогенов. Для подтверждения этой гипотезы было проведено несколько исследований. В одном из них — проспективном когортном исследовании когнитивных функций и старения (США), длившемся 12 лет и включавшем 2114 белых женщин старше 65 лет, оценивалось влияние эстрогенов на когнитивный статус. Авторы пришли к заключению, что как более продолжительный репродуктивный период, так и применение МГТ ассоциируется с профилактикой когнитивных нарушений. При этом более раннее назначение МГТ (в пределах 5 лет после последней менструации) ассоциировано с улучшением когнитивной функции по сравнению с более поздним началом [29].

В другой работе — финском проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 20 лет, с 1989 по 2009 г., изучалась связь между МГТ и болезнью Альцгеймера. По полученным данным, применение эстрогена в постменопаузе не имеет ассоциации с риском развития болезни Альцгеймера и, напротив, длительное применение МГТ статистически значимо ассоциируется со снижением этого риска [33].

Можно сделать следующий общий вывод: ранний период после менопаузы связан со снижением когнитивной функции, что подчеркивает потенциальную важность эстрогенов; начало МГТ вскоре после менопаузы и продолжение ее в долгосрочной перспективе снижают риск развития болезни Альцгеймера и других когнитивных нарушений.

Наряду с однозначной эффективностью МГТ в плане профилактики атеросклероза, СД, сосудистой и дегенеративной деменции, повышения иммунитета, снижения хронического воспаления и т. д., существует другая сторона медали — возможность венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), которая обуславливает страх женщин и врачей перед этой терапией. Однако риск таких осложнений при применении МГТ во многом зависит от вида эстрогена и его концентрации: как правило, синтетический эстроген значительно опаснее, чем натуральный, а увеличение дозировки эстрогена ассоциируется с повышением риска развития ВТЭО [34]. Это во многом связано с вазодилатирующими свойствами эстрогенов, обеспечивающими замедление тока крови в венах, а также с повышением содержания в крови некоторых факторов свертывания [35]. Следует отметить, что после года МГТ риск возникновения ВТЭО значительно снижается, поскольку за это время обычно реализуются скрытые тромбофилические состояния [34].

Таблица 2 / Table 2

Динамика нейромедиаторов головного мозга на фоне менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ)

Changes in concentrations of cerebral neurotransmitters during menopause and menopausal hormone therapy (MHT)

Менопауза / Menopause		МГТ / MHT	
↓	Серотонин / Serotonin	↑	Серотонин / Serotonin
↓	Норадреналин / Noradrenaline	↑	Норадреналин / Noradrenaline
↑ ↓	Дофамин / Dopamine	↑ ↓	Дофамин / Dopamine
↑	Моноаминоксидаза / Monoamine oxidase	↓	Моноаминоксидаза / Monoamine oxidase
↓	γ-аминомасляная кислота / γ-aminobutyric acid	↑	γ-аминомасляная кислота / γ-aminobutyric acid
↓	Опиоидные пептиды / Opioid peptides	↑	Опиоидные пептиды / Opioid peptides
↑	β-адренергические рецепторы / β-adrenergic receptors	↓	β-адренергические рецепторы / β-adrenergic receptors

В отношении возможного развития венозного тромбоза большое значение имеют и гестагены. В одном из последних исследований, проведенных в Великобритании, осуществлялся анализ баз данных QResearch и Clinical Practice Research Datalink в 1997–2017 гг. методом «случай — контроль». Исследованием было охвачено значительное количество женщин ($n = 80\ 396$) [36]. Результаты проведенной работы показали, что:

- МГТ эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном характеризуется минимальным, не имеющим статистической значимости повышением риска ВТЭО, в отличие от другой комбинированной МГТ;
- ни циклическая, ни непрерывная схема приема эстрадиола с дидрогестероном не сопряжена со статистически значимым повышением риска ВТЭО;
- использование МГТ с различными дозировками эстрадиола связано с низким риском ВТЭО при условии использования дидрогестерона;
- при МГТ с дидрогестероном у пациенток в возрасте 65–79 лет шанс развития ВТЭО меньше, чем при терапии с другими гестагенами;
- наиболее предпочтительной комбинацией МГТ у пациенток с избыточной массой тела является сочетание эстрадиола с дидрогестероном;
- комбинированная терапия с медроксипрогестероном ассоциирована с более высоким риском ВТЭО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. *Репродуктивное здоровье населения России: резюме отчета*. 2011. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf (дата обращения — 01.04.2020). [Federal State Statistics Service. *Reproductive health of the Russian population: Report Summary*, 2011. URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf (Accessed April 1, 2020). (in Russian)]
2. Van Dijk G.M., Kavousi M., Troup J., Franco O.H. *Health issues for menopausal women: the top 11 conditions have common solutions*. *Maturitas*. 2015; 80(1): 24–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.013
3. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M., Mishra G.D., Pal L., Rees M. et al. *Menopause*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15004. DOI: 10.1038/nrdp.2015.4
4. Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P., Lumsden M.A., Nappi R.E., Shah D. et al.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. *Understanding weight gain at menopause*. *Climacteric*. 2012; 15(5): 419–29. DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
5. Samal S., Panigrahi P., Dutta A. *Social epidemiology of excess weight and central adiposity in older Indians: analysis of Study on global AGEing and adult health (SAGE)*. *BMJ Open*. 2015; 5(11): e008608. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008608
6. Levine J.A. *Poverty and obesity in the U.S.* *Diabetes*. 2011; 60(11): 2667–8. DOI: 10.2337/db11-1118
7. Kinge J.M., Strand B.H., Vollset S.E., Skirbekk V. *Educational inequalities in obesity and gross domestic product: evidence from 70 countries*. *J. Epidemiol. Community Health*. 2015; 69(12): 1141–6. DOI: 10.1136/jech-2014-205353
8. Kolb R., Sutterwala F.S., Zhang W. *Obesity and cancer: inflammation bridges the two*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 29: 77–89. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.005
9. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K.A. et al. *Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3907–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0015
10. Kodama M., Komura H., Kodama T., Nishio Y., Kimura T. *Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density*

Статистически значимое повышение риска ВТЭО в описываемом исследовании отмечено при МГТ со всеми гестагенами, кроме дидрогестерона, в том числе с дроспиреноном и норгестрелом. Однако в связи с малым количеством участников исследования, принимавших норгестрел/левоноргестрел или дроспиренон, авторы анализировали эти препараты как один тип, что потенциально может исказить результаты [36]. Можно предположить, что отсутствие в базах данных информации о применении названных гестагенов (менее 1%) говорит о достаточно редком их использовании в когорте женщин Великобритании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) не только устраняет различные климактерические проявления, но и обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции. Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные, однако для лечения необходимо использовать терапевтическое окно, составляющее не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбоэмболических осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, а из гестагенов самым безопасным и нейтральным является дидрогестерон.

in Turner syndrome patients. *Endocr. J.* 2012; 59(2): 153–9. DOI: 10.1507/endocrj.ej11-0267

11. Cartwright B., Robinson J., Seed P.T., Fogelman I., Rymer J. *Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3497–505. DOI: 10.1210/jc.2015-4063
12. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E., Buckley N.S., Salpeter E.E. *Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women*. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8(5): 538–54. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
13. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., Proudler A.J., Crook D., Whitehead M.I. et al. *Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004; 60(5): 541–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x
14. Slopian 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
15. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B., Greenberg L., Ravnkar V., Sacks F.M. *Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins*. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(17): 1196–204. DOI: 10.1056/NEJM199110243251702
16. Duncan A.C., Lyall H., Roberts R.N., Petrie J.R., Perera M.J., Monaghan S. et al. *The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(7): 2402–7. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5836
17. Barrett-Connor E., Laakso M. *Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen on glucose and insulin levels*. *Arteriosclerosis*. 1990; 10(4): 531–4. DOI: 10.1161/01.atv.10.4.531
18. Stevenson J.C., Rioux J.E., Komer L., Gelfand M. *1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women*. *Climacteric*. 2005; 8(4): 352–9. DOI: 10.1080/13697130500345190

19. Cieraad D., Conradt C., Jesinger D., Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274(2): 74–80. DOI: 10.1007/s00404-006-0132-4
20. Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
21. Özdemir B.C., Dotto G.P. Sex hormones and anticancer immunity. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25(15): 4603–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0137
22. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив.* 2018; 10: 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M., Shestakova M.V. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic archive.* 2018; 10: 79–83. (in Russian)]
23. Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M. et al. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(5): 947–53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000461
24. Reslan O.M., Khalil R.A. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2012; 7(1): 47–70. DOI: 10.2174/157488712799363253
25. Brinton R.D., Yao J., Yin F., Mack W.J., Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11(7): 393–405. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82
26. Weber M.T., Rubin L.H., Maki P.M. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause.* 2013; 20(5): 511–7. DOI: 10.1097/GME.0b013e31827655e5
27. Rocca W.A., Grossardt B.R., Maraganore D.M. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener. Dis.* 2008; 5(3–4): 257–60. DOI: 10.1159/000113718
28. Archer J.S. NAMS/Solvay Resident Essay Award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause.* 1999; 6(1): 71–8.
29. Matyi J.M., Rattinger G.B., Schwartz S., Buhusi M., Tschanz J.T. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause.* 2019; 26(12): 1366–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000001405
30. 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
31. Henderson V.W. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1800(10): 1077–83. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.11.005
32. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E., Clegg D.J., Chowen J.A., Finan B. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013; 14(4): 331–8. DOI: 10.1007/s11154-013-9263-7
33. Imtiaz B., Tuppurainen M., Rikkonen T., Kivipelto M., Soininen H., Kröger H. et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2017; 88(11): 1062–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003696
34. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas.* 2015; 82(3): 304–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.06.040
35. Raffetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G., Khalil R.A. Estrogen receptor-mediated enhancement of venous relaxation in female rat: implications in sex-related differences in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(4): 972–81. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.11.074
36. 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 ■

Поступила / Received: 28.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОШ	— отношение шансов
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	СД	— сахарный диабет
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ФНО,	
ДИ	— доверительный интервал	TNF	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭКО	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭТТ	— эндотрахеальная трубка
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	САМ	— клеточные адгезивные молекулы
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	СРБ	— С-реактивный белок
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	IFN	— интерферон
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	IL	— интерлейкин
		MCP	— моноцитарный хемоаттрактантный протеин
		MMP	— матриксная металлопротеиназа
		PGI2	— простагландин I2