

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Курцер М. А.
Стрижаков А. Н.
Игнатко И. В.
Хритинин Д. Ф.
Хамошина М. Б.
Белокриницкая Т. Е.
Газазян М. Г.
Будник И. В.
Дикке Г. Б.
Кравченко Е. Н.
Лебедева М. Г.
Стеняева Н. Н.
Охлопков В. А.
Андрюхин М. И.
Безнощенко Г. Б.
Пономарева Н. А.
Фролова Н. И.
Богомазова И. М.
Вартамян Э. В.
Глинкина Ж. И.
и другие

Александр Николаевич Стрижаков

Интервью с академиком РАН, заведующим кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова читайте на с. 6–7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 7 (136), 2017



При поддержке



Ассоциации гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации
по генитальным инфекциям и неоплазии

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология
Эндокринология
№ 7 (136), 2017

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Гинекология
Эндокринология

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

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Гинекология
Эндокринология

Андреева Е. Н.,
д. м. н.

Анциферов М. Б.,
д. м. н., профессор

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

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

Петунина Н. А.,
д. м. н., профессор

Прилепская В. Н.,
д. м. н., профессор

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

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

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

Сутурина Л. В.,
д. м. н., профессор

Фаткуллин И. Ф.,
д. м. н., профессор

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

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

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



Хамошина Марина Борисовна

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

Здравствуйте, дорогой читатель!

У Вас в руках очередной номер нашего журнала. Спасибо за Ваш выбор!

Наша жизнь предусматривает постоянную необходимость выбора. Мы выбираем друзей, ищем пару, склоняемся на чью-то сторону, тем самым определяя свой путь. Выбор врача — особая парадигма личной ответственности за правильность принятых решений, порой за жизнь человека. В акушерстве и гинекологии, в эндокринологии на кону не только физическое здоровье, но и счастье человека, смысл и качество его жизни. Эту парадигму определяет само решение стать врачом.

Но в любой области, а в медицине особенно, нужно быть профессионалом. Для врача сегодня непременным условием становятся непрерывное образование, «работа над ошибками», обмен опытом. Не станут исключением в этом отношении и традиционные встречи специалистов осенью 2017 года в Сочи, Ростове-на-Дону, Москве. Ждем Вас на конференциях и семинарах «Женское здоровье» в Астрахани, Воронеже, Пензе и других городах (подробности на сайте www.whfordoctors.ru).

Журнал «Доктор.Ру» за 15 лет стал настоящим профессионалом научного печатного слова: 136 выпусков, свыше 2000 статей подтверждают правильность выбранного пути. На страницах нового номера Вы найдете обсуждение актуальных вопросов урогенитальных инфекций, гормональной контрацепции, миомы матки, сахарного диабета, диагностики и прогноза акушерских и перинатальных осложнений. Эти и многие другие проблемы входят в сферу научных интересов академика РАН, профессора Александра Николаевича Стрижакова, который считает, что выбор врача должен быть основан на «...синтезе традиционных для России принципов и современного международного опыта». Интервью с Александром Николаевичем возвращает нас к истории российского акушерства и гинекологии и, несомненно, вызовет Ваш интерес.

Мне остается поблагодарить авторов и сотрудников редакции, причастных к рождению этого номера, и еще раз сказать спасибо Вам, дорогой читатель. Желаю удачи, профессиональных побед и верных решений! Пусть Ваш выбор всегда будет правильным и осознанным!

Научные редакторы Гомберг М. А., д. м. н., профессор
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Назаренко Т. А., д. м. н., профессор
Роговская С. И., д. м. н.
Сохова З. М., к. м. н.
Тюзинов И. А., к. м. н.
Унянян А. Л., д. м. н., профессор
Чечнева М. А., д. м. н.

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

Проект-директор редакции Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция Белесева Е. А.,
design@rusmg.ru

Фото на первой обложке, с. 6, 58
из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,
на с. 1, 62 из личных архивов

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

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 15 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
№ 7 (136), 2017

1 СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

5 ЖУРНАЛУ «ДОКТОР.РУ» 15 ЛЕТ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

6–7 Академик РАН А. Н. Стрижаков: «Мы стараемся синтезировать наши традиционные принципы и современный международный исследовательский опыт»

ГИНЕКОЛОГИЯ

8–14 Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп.

Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Туранова О. В., Плетнёва В. А., Пальцева Т. В., Низелькаева Л. Ю.

15–20 Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем.

Кравченко Е. Н., Охлопков В. А., Набока М. В., Куклина Л. В.

21–27 Консервативная терапия миомы матки и спонтанная беременность у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартамян Э. В., Петухова Н. Л., Зинченко Н. А., Михайлюкова А. С.

28–32 Протективный потенциал многофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у женщин позднего репродуктивного возраста.

Дикке Г. Б., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г.

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

33–37 Возможности прогнозирования преэклампсии в первой половине беременности.

Иванова О. Ю., Пономарева Н. А., Газазян М. Г., Великорецкая О. А.

38–42 Ультразвуковые диагностические критерии критического состояния плода.

Карданова М. А., Игнатко И. В., Стрижаков А. Н., Богомазова И. М., Флорова В. С.

43–45 Исследование хромосомной патологии в клетках неразвивающегося хориона методом высокопроизводительного секвенирования.

Глинкина Ж. И., Курцер М. А., Будник И. В.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

46–50 Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Московенко Н. В., Безнощенко Г. Б., Андрюхин М. И.

51–56 Сравнительное исследование сексуальной функции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых мужчин с помощью анкеты The European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire.

Кураковас Т., Стеняева Н. Н., Башмакова Т., Лашайтэ Л., Урбанавичус В., Сметанина Н., Веркаускиенэ Р., Матулявичус В., Матулявичутэ И., Хритинин Д. Ф.

57 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

57–63 НОВОСТИ

64 БИБЛИОГРАФИЯ

1 MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF**5 DOCTOR.RU'S 15th ANNIVERSARY****INTERVIEW**

- 6–7 Academician A. N. Strizhakov, Member of the Russian Academy of Sciences: "We strive to combine our traditional principles with current international research experience"**

GYNECOLOGY**8–14 Self-Sampling vs Physician Sampling for HPV Testing: Informative Value and Acceptability in Female Patients of Various Ages.**T. E. Belokrinitskaya, N. I. Frolova, O. V. Turanova, V. A. Pletneva,
T. V. Paltseva, L. Yu. Nizelkaeva**15–20 Vaginal Infections in Pregnant Women: Treatment Options with Vaginal Gel.**

E. N. Kravchenko, V. A. Okhlopkov, M. V. Naboka, L. V. Kuklina

21–27 Conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Spontaneous Pregnancy in Patients with a History of Reproductive Loss.E. A. Devyatova, K. A. Tsaturova, E. V. Vartanyan, N. L. Petukhova, N. A. Zinchenko,
A. S. Mikhailukova**28–32 Protective Properties of a Multiphasic Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate and Dienogest in Women of Late Reproductive Age.**

G. B. Dikke, M. B. Khamoshina, M. G. Lebedeva

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY**33–37 Predicting Pre-Eclampsia in the First Half of Pregnancy.**

O. Yu. Ivanova, N. A. Ponomareva, M. G. Gazazyan, O. A. Velikoretskaya

38–42 Ultrasonographic Diagnostic Criteria for Fetal Critical Condition.

M. A. Kardanova, I. V. Ignatko, A. N. Strizhakov, I. M. Bogomazova, V. S. Florova

43–45 Next-Generation Sequencing for Evaluation of Chromosomal Abnormalities in the Cells of Non-Viable Chorionic Villi.

Zh. I. Glinkina, M. A. Kurtser, I. V. Budnik

ENDOCRINOLOGY**46–50 The Hormonal Status of Female Patients of Reproductive Age with Chronic Cystitis and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia.**

N. V. Moskovenko, G. B. Beznoshchenko, M. I. Andryukhin

51–56 Comparison of Sexual Function in Male Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Healthy Men Based on the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire.T. Kurakovas, N. N. Stenyaeva, T. Bashmakova, L. Lašaitė, V. Urbanavičius, N. Smetanina,
R. Verkauskienė, V. Matulevičius, I. Matulevičiūtė, D. F. Chritinin**57 LIST OF ABBREVIATIONS****57–63 NEWS****64 BIBLIOGRAPHY**Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
No. 7 (136), 2017

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

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

Editorial Board
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology
E. N. Andreeva
M. B. Antsiferov
I. I. Dedov
G. A. Mel'nichenko
N. A. Petunina
V. N. Prilepskaya
V. E. Radzinskiy
G. M. Savelieva
V. N. Serov
L. V. Suturina
I. F. Fatkullin
M. V. Shestakova

Science EditorsM. A. Gomberg
I. N. Kostin
T. A. Nazarenko
S. I. Rogovskaya
Z. M. Sokhova
I. A. Tyuzikov
A. L. Unanyan
M. A. Chechneva**Journal Director**

E. G. Antoniadj, antoniadi@rusmg.ru

Director of Editorial Projects

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Office Manager

reception@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover and pages 6 and 58: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP
Pages 1 and 62: Courtesy of the author

Journal Central Office

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

■ This is paid promotional information.

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

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

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

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

Authors are solely responsible for the information on them, factual accuracy of their quotations and references.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 15 issues a year
Circulation: 10, 000 copies

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

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

«Мы стараемся синтезировать наши традиционные принципы и современный международный исследовательский опыт»



Стрижаков Александр Николаевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, заслуженный профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Член Всемирного и Европейского обществ акушеров-гинекологов, действительный член Международной академии перинатальной медицины, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации специалистов по перинатальной медицине. Главный редактор журнала «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии».

Автор свыше 1400 печатных работ, более 60 монографий. Под его руководством подготовлены и защищены более 170 докторских и кандидатских диссертаций.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, дважды лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки. Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, Грамотой Президента Российской Федерации.

— **Глубокоуважаемый Александр Николаевич, что определило Ваш выбор специальности акушера-гинеколога?**

— Мне часто задают этот вопрос. Еще в школе один из наших преподавателей увидел во мне врача. А акушерством я «заболел» уже в институте: пропадал на дежурствах, занимался в студенческом кружке. По распределению попал в роддом. Потом поступил в ординатуру Всесоюзного НИИ акушерства и гинекологии, директором которого был академик РАН Леонид Семенович Персианинов — мой учитель и наставник в течение многих лет.

— **Вы более 35 лет возглавляете кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии в медицинском вузе. Каковы основные направления научных исследований кафедры? Что уже внедрено в практику?**

— Научная деятельность кафедры весьма разносторонняя. Моя докторская диссертация посвящена эндометриозу, и эта тема по-прежнему актуальна. Мы продолжаем исследования по проблемам эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия, совершенствуем тактику хирургического лечения этих заболеваний, в том числе с использованием эндоскопических методов.

О научных интересах кафедры говорят названия изданных книг: «Генитальный эндометриоз», «Оперативная лапароскопия в гинекологии», «Кесарево сечение в современном акушерстве», «Физиология и патология плода», «Плацентарная недостаточность» и многие другие. В 2008 году к 100-летию моего учителя Леонида Семеновича Персианинова выпущен атлас «Влагалищная хирургия», созданный совместно с моим любимым учеником и соратником — профессором Александром Давыдовым. Примечательно, что абсолютное большинство рисунков в нем — авторские. К оформлению книги был привлечен один из выпускников художественного училища. Я перед операцией иногда просматриваю атлас, чтобы ничего не упустить,

«В России, в Москве, первая лапароскопическая операция в гинекологии была проведена специалистами нашей кафедры в 1973 году»

ведь вмешательства такого рода очень деликатные. Внимательному отношению к деталям я научился у Леонида Семеновича, с которым мне довелось оперировать.

— **Вы один из основоположников и инициаторов внедрения в практику**

малоинвазивной хирургии в гинекологии. С чего все начиналось?

— Работа в этом направлении началась еще в 1970-е годы. В России, в Москве, первая лапароскопическая операция в гинекологии была проведена специалистами нашей кафедры в 1973 году! На выставке производителей Всемирного конгресса акушеров и гинекологов, проходившего в том году в Москве, был впервые представлен лапароскоп, тогда его применяли с диагностической целью. Мы закупили два таких аппарата, они прослужили нам более 20 лет и в последующем были переданы моей ученице Лейле Владимировне Адамян, ныне академику РАН, одному из ведущих специалистов в малоинвазивной хирургии, учителю и наставнику молодежи.

— **Одна из областей Ваших научных интересов — перинатальная охрана плода и новорожденно-го. Какие перинатальные технологии диагностики и лечения Вы бы отметили?**

— Много сделано в направлении развития УЗИ плода. В нашем институте

впервые в стране стали изучать гемодинамику плода, артерии пуповины, среднечереберной артерии, кровотока в аорте плода и, что очень важно, выработали нормативные показатели и определили клинические значения отклонений от нормы. Необходимо понимать, что эти показатели значат для плода, и соответственно решать вопрос о продолжении либо прерывании беременности или о коррекции нарушений. Такие исследования были продолжением научных разработок по преэклампсии (ранее — гестоза). Гемодинамика, кровообращение матери и плода становятся едиными, все процессы взаимосвязаны. УЗИ позволяет оценить состояние плода, его размеры, вес, динамику роста и назначить лечение, воспринимая плод как пациента.

В результате многолетних работ были определены типы изменений гемодинамики плода при физиологии и патологии, разработаны алгоритмы обследования беременных при высоком риске развития и уже имеющейся преэклампсии, меры предупреждения осложнений, показания к интенсивной терапии и досрочному родоразрешению, а также стратегия послеродового ведения. Большая заслуга в этом принадлежит профессору кафедры, члену-корреспонденту РАН И. В. Игнатко.

Разработки специалистов нашего университета востребованы и за рубежом. С 2015 года мы реализуем совместный проект с Оксфордским университетом и фондом Билла и Мелинды Гейтс — INTERGROWTH-21. Это самое большое проспективное исследование, проведенное в восьми географических регионах, на пяти континентах (в Великобритании, США, Бразилии, Китае, Индии, Италии, Кении, Омане). В рамках проекта создан комплекс стандартов для оценки состояния плода и характеристики состояния ребенка первых 5 лет жизни, которые можно применять при популяционном скрининге и индивидуальном обследовании.

— Вы являетесь членом многих международных профессиональных сообществ. Есть ли возможность обмена опытом отечественных и зарубежных акушеров-гинекологов? Насколько отличается их практическая деятельность?

— Зарубежные ученые участвуют в наших конгрессах, в частности по инва-

зивным технологиям. Если раньше они приезжали учиться, то теперь и им есть чему у нас поучиться.

В работе отечественных и иностранных специалистов есть много общего. Их работа, как и наша, ориентирована на пациентов, в выборе методов диагностики и терапии базируется на принципах доказательной медицины, четко регламентирована.

«Зарубежные ученые участвуют в наших конгрессах, в частности по инвазивным технологиям. Если раньше они приезжали учиться, то теперь и им есть чему у нас поучиться»

У российских ученых, как и у зарубежных, есть возможность проводить масштабные научные исследования, получать гранты на их реализацию, использовать передовые технологии и достижения фундаментальной науки в области разработки оборудования и фармакологических средств для ведения пациенток со сложнейшей патологией. Мы стараемся синтезировать наши традиционные принципы и современный международный исследовательский опыт. Конечно, для реализации передовых идей требуются мыслящие и хорошо подготовленные кадры, свободно владеющие иностранными языками.

— Действительно, внедрение высоких технологий требует и соответствующего уровня специалистов. Что изменилось в образовательной программе подготовки специалистов в последние годы?

— Наш университет — ведущий среди медицинских, поэтому стараемся соответствовать международному уровню подготовки специалистов. Университет получил большой грант от Правительства РФ по проекту «Топ 5-100», к реализации которого мы относимся очень серьезно. Среди приоритетных задач — наращивание исследовательского потенциала, соответствие образовательных программ мировому уровню, интеграция собственных инноваций в профессиональное обучение, развитие общего и дополнительного образования, популяризация науки среди молодежи, стимулирование творческой деятельности.

Сейчас информация обновляется очень быстро, программы преподавания меняются почти каждый год. У студентов появилась возможность, прежде чем начать применять

свои знания в клинической ситуации, обучаться в симуляционных центрах с применением современных технологий освоения и совершенствования практических навыков на специальных муляжах, фантомах и тренажерах. В нашем университете функционирует такой центр.

Сегодня стало гораздо проще получать и расширять свои знания благо-

даря информационным технологиям, в частности Интернету, а также студенческим конференциям. Недавно я был председателем студенческой конференции «Персианиновские чтения», где были представлены 15 докладов, основанных на собственных исследованиях студентов. Это результат огромного труда — работы в архивах; подготовки материалов, часто в ночное время. Все выступавшие получили сертификаты, награды и наши последние изданные научные труды.

— При такой занятости остается ли у Вас время на какие-то увлечения, хобби?

— Времени катастрофически не хватает. Если выпадает возможность, я хожу в театры, читаю книги... Ну и пишу иногда. Люблю помогать молодежи и ученикам (их у меня много по всей стране) и в исследовательской работе, и в подготовке диссертаций. Так уж повелось...

— Что бы Вы хотели пожелать своим коллегам, молодым специалистам?

— Приведу слова писателя Андре Моруа: «Медицинская наука станет еще точней, ее оснащение приумножится, но рядом с ней, как и сегодня, будет стоять, сохранять свое место в медицине врач классического типа — тот, чьим призванием останется человеческое общение с пациентом... И жизнь врача останется такой же, как и сегодня, — трудной, тревожной, героической и возвышенной». Желаю всем своим коллегам успешного преодоления трудностей на этом пути и профессионального мастерства!

Специально для *Доктор.Ру*
Кнорринг Г. Ю.



Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп

Т. Е. Белокрыницкая¹, Н. И. Фролова¹, О. В. Туранова¹, В. А. Плетнёва¹, Т. В. Пальцева², Л. Ю. Низелькаева²

¹ Читинская государственная медицинская академия

² Городская поликлиника № 4, г. Чита

Цель исследования: сравнить эффективность и приемлемость обследования на вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого у женщин разных возрастных групп.

Дизайн: кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. Для выявления ВПЧ методом полимеразной цепной реакции у 200 женщин 18–45 лет дважды был выполнен забор вагинального отделяемого: самостоятельно с помощью прибора Qvintip и врачом урогенитальным зондом из цервикального канала. Приемлемость обоих методов оценена на основании анкетного опроса пациенток.

Результаты. ВПЧ-ВР выявлены у 42% обследованных. Эффективность самозабора с помощью устройства Qvintip оказалась выше, чем при заборе материала врачом: 38,0% vs 27,5% (отношение шансов (ОШ) = 1,6; $p = 0,025$). Использование устройства Qvintip повышает шанс выявления ВПЧ-ВР в 5 раз по сравнению с забором материала врачом: 34,5% vs 9,5% (ОШ = 5,0; $p = 0,0001$). При опросе 64% женщин отдали предпочтение методу самозабора материала для ВПЧ-теста ($p < 0,001$), отметили больший комфорт (75,0% vs 22,2%, $p < 0,001$), меньшую болезненность (70,3% vs 22,2%, $p < 0,001$) и меньшее смущение (25,8% vs 1,4%, $p < 0,001$). Наибольшую приверженность к самостоятельному взятию материала для ВПЧ-теста проявили пациентки в возрасте 18–25 лет (94,7%), в группе женщин 26–35 лет их количество оказалось значительно ниже (70,5%), а пациентки 36–45 лет продемонстрировали наименьшую приверженность методу самозабора — 40,5%.

Заключение. Устройство Qvintip для самостоятельного взятия образца дезоксирибонуклеиновой кислоты ВПЧ обеспечивает высокую диагностическую эффективность, является простым и удобным и может быть рекомендовано к использованию при выявлении ВПЧ-ВР с целью увеличения численности женщин, участвующих в программах скрининга на рак шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, ВПЧ-тест, самозабор, шейка матки, Qvintip.



Self-Sampling vs Physician Sampling for HPV Testing: Informative Value and Acceptability in Female Patients of Various Ages

Т. Е. Belokrinitskaya¹, N. I. Frolova¹, O. V. Turanova¹, V. A. Pletneva¹, T. V. Paltseva², L. Yu. Nizelkaeva²

¹ Chita State Medical Academy

² City Outpatient Clinic No. 4, Chita

Study Objective: To compare, with respect to effectiveness and acceptability, self-sampling and physician sampling of vaginal discharge for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) screening in women of various age groups.

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: In 200 women aged 18 to 45, vaginal discharge was collected twice for the purpose of HPV testing by polymerase chain reaction assay: independently using the Qvintip device and by a doctor who used a cervical probe to obtain samples from the cervical canal. The acceptability of the two methods was evaluated using a questionnaire completed by the patients.

Study Results: Different types of HR-HPV were detected in 42% of those surveyed. The effectiveness of Qvintip self-sampling was higher than that of physician sampling: 38.0% vs 27.5% (OR = 1.6; $p = 0.025$). Use of the Qvintip device increases the chance of detecting HR-HPV five-fold, compared with physician sampling (34.5% vs 9.5%, OR=5.0; $p = 0.0001$). Sixty-four percent of the patients expressed a preference for obtaining HPV test specimens by self-sampling ($p < 0.001$), citing greater comfort (75.0% vs 22.2%; $p < 0.001$), less tenderness (70.3% vs 22.2%; $p < 0.001$), and less embarrassment (25.8% vs 1.4%; $p < 0.001$). Women aged 18 to 25 were the most willing to use self-sampling (94.7%). A significantly lower proportion of women aged 26 to 35 was willing to use this method (70.5%), and patients aged 36 to 45 were the least willing to perform self-sampling (40.5%).

Conclusion: The Qvintip device for HPV DNA self-sampling is simple and easy-to-use, ensures high effectiveness of HPV testing, and may be recommended for using in HR-HPV screening. Its use can increase the number of women participating in cervical cancer screening programs.

Keywords: high-risk human papillomavirus, HPV test, self-sampling, uterine cervix, Qvintip.

Приоритетами современных программ охраны репродуктивного здоровья женщин являются профилактика и своевременная диагностика рака шейки матки (РШМ), который занимает 2-е место в мире в общей структуре причин смерти женщин 15–44 лет [1]. Согласно сведениям экспертов, неблагоприятной тенденцией становится омоложение пациенток с цервикальными дисплазиями и неоплазиями [1–5]. По заключению рабочей группы ВОЗ,

при отсутствии должного внимания и задержке с принятием необходимых мер в течение ближайших 10 лет смертность от РШМ возрастет на 25% [4].

В большинстве развитых стран мира за последние три десятилетия отмечено существенное снижение заболеваемости РШМ, главным образом за счет планомерной работы государственных скрининговых программ [2, 6]. Доказанными мерами повышения эффективности профилактики

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: tanbell24@mail.ru

Низелькаева Людмила Юрьевна — врач акушер-гинеколог ГУЗ «ГП № 4». 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru (Окончание на с. 9.)

РШМ являются, во-первых, организованное, а не оппортунистическое проведение цитологического скрининга; во-вторых, вовлечение в обследование большего числа женщин (не менее 80%) [2, 6, 7].

Еще одно перспективное современное направление совершенствования скрининговых программ — внедрение новых технологий и методов исследований. После установления роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе во многих странах стали активно включать выявление ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) в программы скрининга РШМ [2, 3, 7–10]. Рекомендуемый возраст начала цитологического скрининга составляет 25 лет, а ВПЧ-тестирования — 30 лет [2, 3, 6, 7].

Наблюдения последних лет показали, что использование только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода у женщин старше 25 лет имеет равную эффективность с гибридным скринингом, при котором в возрасте 25–29 лет проводят только цитологическое исследование, а в группе старше 30 лет дополнительно выполняют ВПЧ-тест [10]. Установлено, что тестирование на ВПЧ обладает гораздо более высокой чувствительностью для выявления high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), чем цитологическое исследование, а персональная идентификация ВПЧ 16-го и 18-го типов может представлять собой более ценную методику для первичного скрининга РШМ в сравнении с жидкостной цитологией [11].

По данным многочисленных исследований, проведенных в странах с разным социально-экономическим уровнем развития, существенным препятствием для реализации скрининговых программ по профилактике РШМ является нежелание пациенток посещать гинеколога из-за неприятных ощущений, возникающих во время забора материала для цитологического исследования или типирования ВПЧ. В связи с этим в последние годы в мире разработаны различные устройства для самозабора вагинальных выделений для ВПЧ-теста и дана оценка их диагностической ценности, экономической эффективности и удобства применения [12–20].

Многоцентровые исследования продемонстрировали достаточно высокую чувствительность метода самозабора образца для ВПЧ-теста: на Гаити — 87,5% [21], в Китае — 86,2% [22]; в США — 85% [23], в Индии — 83% [24], в Великобритании — 81% [25], в России — 78,3% [26]. В более ранней работе, датированной 2000 г., показана меньшая чувствительность данного способа — 66% [27], что, на наш взгляд, связано с недостаточно отработанной технической стороной метода на этапе его внедрения.

Все исследователи отмечают экономическую эффективность, основанную на снижении стоимости такого варианта обследования в связи с отсутствием затрат на визит к врачу, расходов при заборе и транспортировке материала, рассылки приглашений пациенткам на осмотр [28, 29].

Цель исследования: сравнить эффективность и приемлемость обследования на ВПЧ-ВР при самостоятельном и вра-

чебном заборе вагинального отделяемого у женщин разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.) и согласовано с Министерством здравоохранения Забайкальского края (протокол согласования от 30 июня 2016 г.).

Для достижения поставленной цели в октябре 2016 г. выполнено кросс-секционное исследование, в которое вошли 200 сексуально активных женщин репродуктивного возраста (18–45 лет, средний возраст — $32,7 \pm 6,9$ года), обратившихся в поликлинику № 4 города Читы для прохождения медицинского осмотра с целью получения допуска к работе. Все женщины были проинформированы о целях и дизайне исследования, ознакомлены с инструкцией по применению устройства Qvintip (AproviX, Швеция) и противопоказаниями.

Критериями включения в исследование явились возраст 18–45 лет, отсутствие беременности и кровянистых выделений из половых путей, информированное добровольное согласие пациентки.

Взятие материала для исследования на ВПЧ-ВР было проведено с помощью двух методов: самостоятельно женщиной из влагалища при помощи устройства Qvintip (согласно прилагаемой инструкции) и врачом из цервикального канала при помощи универсального урогинеитального зонда (тип А). Материал, полученный врачом, помещали в пробирку типа «Эппендорф» с транспортной средой; материал, взятый женщиной самостоятельно, — в сухую пробирку без транспортной среды (согласно инструкции Qvintip). Образцы биологических проб маркировали по порядковым номерам забора и были полностью обезличены, т. е. не содержали персональных данных и сведений анамнеза пациенток.

Оба образца исследовали в одинаковых условиях и одним методом в лаборатории ЗАО «Сиблабсервис» г. Новосибирска (лицензия № 54-01-002699 от 30.05.2015 г.). Выявление и дифференциацию 12 наиболее распространенных генотипов ВПЧ-ВР (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го) проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

Участницы исследования были стратифицированы на три возрастные группы: 18–25 лет (молодежь, согласно определению ВОЗ) — 38 девушек, 26–35 лет (оптимальный репродуктивный период) — 88 женщин, 36–45 лет (поздний репродуктивный период) — 74 женщины.

На основании результатов обследования на ВПЧ-ВР пациентки были разделены на две клинические группы: 1-я — 84 инфицированные ВПЧ-ВР, 2-я — 116 ВПЧ-ВР-негативных женщин. Проведено письменное анонимное интервьюирование всех обследованных по специально составленной анкете, включающей вопросы о социальном статусе, возрасте,

Пальцева Татьяна Викторовна — врач акушер-гинеколог ГУЗ «ГП № 4». 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru
 Плетнёва Валерия Андреевна — студентка, член Молодежного научного общества кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru
 Туранова Оксана Валерьевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru
 Фролова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: taasyaa@mail.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 8.)

возрасте менархе и коитархе, паритете, методах контрацепции, вредных привычках, имеющихся гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях и т. п. Анкеты были пронумерованы в соответствии с номером на пробирках с образцами биологических проб и полностью обезличены.

Удобство и приемлемость самостоятельного и врачом-ного взятия материала для ВПЧ-теста оценивали на основании письменного опроса пациенток о комфортности, болезненности, конфиденциальности, смущении при заборе вагинального отделяемого.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ Statistica Version 10. При анализе количественных признаков определяли среднее арифметическое, дисперсию и 95%-ный ДИ. Достоверность различий между двумя средними показателями оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента. Для проверки статистических гипотез о различиях долей и отношений в двух независимых выборках использовали критерий χ^2 . Значения считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Эффективность

сравнимых методов выявления ВПЧ оценивали по ОШ, взаимосвязь фактора и заболевания — по ОР. ДИ строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом в когорте обследованных женщин частота выявления ВПЧ-ВР составила 42%; отрицательный результат получен у 58%. Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп представлена в *таблице 1*. Средний возраст женщин был сопоставимым и составил в группе с выявленной ВПЧ-ВР инфекцией $31,4 \pm 7,3$ года, у неинфицированных — $33,7 \pm 6,4$ года ($p > 0,05$). В обеих группах также не выявлено статистически значимых различий в возрасте менархе и коитархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, в численности курящих, методах контрацепции, количестве беременностей и их исходах, частоте соматических заболеваний и генитальных инфекций в анамнезе, в ИМТ.

Ранее мы показали, что значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ женщин раннего фертильного возраста

Таблица 1

Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

Параметры	1-я клиническая группа (n = 84)	2-я клиническая группа (n = 116)	$P\chi^2$
Возраст, годы (M ± m)	31,4 ± 7,3	33,7 ± 6,4	> 0,05
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	18,4 ± 1,9	18,2 ± 2,0	> 0,05
Возраст менархе, годы (M ± m)	13,6 ± 1,4	13,5 ± 1,5	> 0,05
Характеристика менструальной функции, n (%):			
• без нарушений	43 (51,2)	75 (64,7)	0,06
• с нарушениями (нерегулярные, скудные/обильные, длительные, болезненные)	41 (48,8)	41 (35,3)	0,06
Табакочурение, n (%):	21 (25,0)	26 (22,4)	0,67
Методы контрацепции, n (%):			
• презерватив	22 (26,2)	25 (21,6)	0,45
• комбинированные оральные контрацептивы	18 (21,4)	26 (22,4)	0,87
• внутриматочный контрацептив	4 (4,8)	9 (7,8)	0,40
• хирургическая стерилизация	1 (1,2)	4 (3,4)	0,31
• не указали	39 (46,4)	52 (44,8)	0,82
Количество половых партнеров, n (%):			
• 3 и более	52 (61,9)	51 (44,0)	0,01
• не указали	32 (38,1)	65 (56,0)	0,01
Беременности и их исходы:			
• всего беременностей	162	256	
• роды, n (%)	80 (49,4)	140 (54,7)	0,42
• искусственные аборты, n (%)	54 (33,3)	83 (32,4)	0,85
• выкидыши, n (%)	25 (15,4)	25 (9,8)	0,08
• внематочная беременность, n (%)	3 (1,9)	8 (3,1)	0,43
• количество беременностей на одну женщину (M ± m)	1,9 ± 0,4	2,2 ± 0,3	> 0,05
Генитальные инфекции в анамнезе, n (%):			
• уреаплазменная	5 (6,0)	10 (8,6)	0,48
• герпетическая	6 (7,1)	6 (5,2)	0,56
• хламидийная	2 (2,4)	6 (5,2)	0,32
• рецидивирующий кандидоз	0	1 (0,9)	0,39
• нет/не обследованы	71 (84,5)	93 (80,1)	0,43
Соматические заболевания, n (%):			
• имеют	18 (21,4)	25 (21,6)	0,98
• не имеют	66 (78,6)	91 (78,4)	0,98
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	23,7 ± 3,2	24,4 ± 3,8	> 0,05

(до 35 лет) являются использование КОК в течение 5 лет и более (ОР = 15,4), хронический тонзиллит (ОР = 4,6), частые острые респираторные инфекции (ОР = 3,7), курение (ОР = 3,4), хроническая анемия и хронический пиелонефрит (ОР = 3,1), колонизация генитального тракта условно-патогенными (ОР = 4,6) и патогенными (ОР = 2,4) микроорганизмами, возраст 20–26 лет (ОР = 1,6), отказ от использования презерватива (ОР = 1,5) [30]. Результаты настоящего исследования в когорте пациенток и раннего, и позднего репродуктивного возраста (18–45 лет) подтверждают мнение других авторов, что конфаундинг-факторы высокой восприимчивости к ВПЧ-ВР меняются с возрастом [31].

При ранжировании участниц исследования по возрасту действительно было установлено, что в 18–25 лет удельный вес ВПЧ-положительных пациенток больше, чем ВПЧ-отрицательных: 27,4% vs 12,9% ($\chi^2 = 6,61, p = 0,01$) (табл. 2). Согласно сведениям Информационного центра по ВПЧ-инфекции, удельный вес ВПЧ-позитивных пациенток в возрастной группе менее 25 лет существенно выше (около 30%), чем среди женщин старшего возраста [1].

Нами не выявлено повышение риска инфицированности ВПЧ-ВР с увеличением возраста: максимальный показатель ОР был в группе пациенток 18–25 лет (ОР = 1,5; 95%-ный ДИ: 0,12–2,44), у женщин 26–35 лет он остался неизменным (ОР = 1,5; 95%-ный ДИ: 0,15–2,13), в возрастной группе 36–45 лет риск стал минимальным (ОР₂₋₃ = 1,14; 95%-ный ДИ: 0,76–1,43) (см. табл. 2). Данные закономерности описаны другими авторами и объясняются способностью организма со временем элиминировать ВПЧ [1–3, 5, 32].

При анализе результатов ВПЧ-теста установлено, что эффективность обследования с помощью устройства Qvintip была выше, чем при заборе материала врачом: 38% vs 27,5%

(ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ: 0,48–2,45; $p = 0,025$). ВПЧ-ВР выявлен одновременно обоими методами у 56% (47/84) женщин, при самостоятельном взятии вагинальных выделений (Qvintip) — у 34,5% (29/84), при заборе исследователем — у 9,5% (8/84) пациенток (ОШ = 5,0; 95%-ный ДИ: 1,61–6,71; $p = 0,0001$) (табл. 3). Таким образом, наибольший эффект зарегистрирован при использовании устройства Qvintip: этот метод повышает шанс выявления ВПЧ-ВР в 5 раз по сравнению с забором материала врачом урогенитальным зондом.

В настоящее время в мире разработаны и используются различные устройства для самостоятельного взятия материала для ВПЧ-теста. В литературе имеются данные о сравнении отзывов пациенток, проводивших самозабор влагалищного секрета с использованием прибора Qvintip и щетки Evalyn (Rovers Medical Devices), на основании которых сделан вывод: женщинам было легче понять технику взятия образца ($p < 0,001$) и использовать ($p = 0,002$) устройство Qvintip [16].

При оценке результативности сравниваемых способов во всех возрастных группах нами обнаружено очевидное преимущество идентификации ВПЧ-ВР с помощью Qvintip (см. табл. 3). При самостоятельном взятии вагинальных выделений вероятность выявления ВПЧ-ВР была наибольшей в группе женщин 36–45 лет по сравнению с девушками 18–25 лет (ОШ = 3,8; 95%-ный ДИ: 1,34–7,16).

ОШ показателя выявления ВПЧ-ВР при использовании прибора Qvintip в сравнении с забором материала урогенитальным зондом было максимальным в группе женщин 26–35 лет — 7,1 (1,96–9,04), в младшей и старшей возрастных группах он оказался несколько меньше: 18–25 лет — ОШ = 2,2 (0,79–7,07); 36–45 лет — ОШ = 5,6 (1,73–8,59). ОШ для всех 84 ВПЧ-позитивных женщин составило 5,0 (1,61–6,71).

Таблица 2

Частота и относительный риск инфицирования вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска в зависимости от возраста, n (%)

Возрастные группы	1-я клиническая группа (n = 84)	2-я клиническая группа (n = 116)	$\chi^2; p$	Относительный риск	95%-ный доверительный интервал
18–25 лет (n = 38) ₁	23 (27,4)	15 (12,9)	6,61; 0,01	ОР ₁ = 1,50	0,12–2,44
26–35 лет (n = 88) ₂	35 (41,7)	53 (45,7)	0,32; 0,37	ОР ₁₋₂ = 1,50	0,15–2,13
36–45 лет (n = 74) ₃	26 (30,9)	48 (41,4)	2,27; 0,13	ОР ₂₋₃ = 1,14	0,76–1,43

Таблица 3

Частота выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска сравниваемыми методами у пациенток разных возрастных групп, n (%)

Методы забора материала для ВПЧ-теста	18–25 лет (n = 23) ₁	25–35 лет (n = 35) ₂	36–45 лет (n = 26) ₃	Всего (n = 84)	Отношение шансов (95%-ный доверительный интервал)
Самозабор с помощью Qvintip и врачебный забор зондом	17 (73,9)	18 (51,4)	12 (46,2)	47 (56,0)	ОШ ₁₋₂ = 0,9 (0,09–2,03) ОШ ₂₋₃ = 0,6 (0,60–0,78) ОШ ₁₋₃ = 0,6 (0,50–1,04)
Только Qvintip	4 (17,4)	14 (40,0)	11 (42,3)	29 (34,5)	ОШ ₁₋₂ = 0,17 (0,14–0,23) ОШ ₂₋₃ = 0,7 (0,42–1,69) ОШ ₁₋₃ = 3,8 (1,34–7,16)*
Только при заборе врачом	2 (8,7)	3 (8,6)	3 (11,5)	8 (9,5)	ОШ ₁₋₂ = 0,6 (0,59–4,24) ОШ ₂₋₃ = 1,0 (0–5,02) ОШ ₁₋₃ = 0,6 (0,59–4,24)

* P < 0,05.

Известно, что 16-й и 18-й типы ВПЧ отвечают примерно за 70% всех случаев цервикального рака во всем мире, 41–67% случаев HSIL, 16–32% low grade SIL. Еще около 20% случаев РШМ ассоциированы с типами ВПЧ-31, 33, 35, 45, 52 и 58 [1]. Согласно полученным нами данным, распространенность ВПЧ 16-го типа была наибольшей (17,7%) (рис. 1).

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах и их регионах, показали, что спектр генотипов ВПЧ имеет географические особенности, поэтому условно выделяют «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и др.) и «азиатские» типы ВПЧ (52-й, 58-й, 59-й, 65-й и др.) [1, 5]. У обследованных нами жительниц Забайкальского края ДНК ВПЧ 16-го типа идентифицирована с наибольшей частотой (17,7%), ДНК ВПЧ 18-го типа обнаружена в 4,3 раза реже (4,1%). Исследования, проведенные в других субъектах Сибирского федерального округа, выявили аналогичные закономерности: в Республике Тыва (РТ), Кемеровской (КО) и Томской (ТО) областях частота выявления ВПЧ-16-положительных образцов существенно превышала число таковых с генотипом ВПЧ-18 [26, 33]. Однако в целом количество пациенток с ВПЧ-16 в Забайкальском крае (ЗК) было существенно ниже, чем в сравниваемых с ним трех других регионах Сибирского федерального округа: ЗК — 17,7%; РТ — 59,1% ($p < 0,001$); КО — 43,6% ($p < 0,001$); ТО — 53,9% ($p < 0,001$) [26, 33].

ВПЧ в виде моноинфекции выявлен у 48,8% пациенток. У 51,2% ВПЧ-положительных женщин обнаружены несколько типов ВПЧ-ВР: два — у 34,5%, три — у 9,5%, четыре — у 6,0%, пять — у 1,2%. ВПЧ-16 сочетался с ВПЧ-18 в 3,6% наблюдений и чаще, чем ВПЧ-18, идентифицировался в комбинации с другими генотипами (31-м, 33-м, 45-м, 52-м, 58-м): 15,5% vs 3,6%, $\chi^2 = 6,91$; $p = 0,009$.

Второй задачей исследования было изучить удобство и приемлемость двух сравниваемых методов взятия материала для ВПЧ-теста по данным анкетного опроса пациенток.

В целом 64% пациенток отдали предпочтение методу самозабора материала для ВПЧ-теста, количество женщин, предпочитающих врачебное взятие образцов, было значительно

меньше — 36% ($p < 0,001$) (табл. 4). Основными причинами, по которым пациентки выбрали метод самостоятельного приготовления образца, были ощущение большего комфорта (75,0% vs 22,2%, $p < 0,001$), меньшей болезненности (70,3% vs 22,2%, $p < 0,001$) и меньшего смущения (25,8% vs 1,4%, $p < 0,001$). Единственной причиной предпочтения взятия образца ДНК ВПЧ врачом является большая уверенность, что материал взят правильно (10,1% vs 84,7%, $p < 0,001$). В будущем подавляющее большинство участниц исследования (96% vs 4%, $p < 0,001$) выберут самостоятельный забор материала для ВПЧ-теста, поскольку это просто и не требует визита к врачу.

Следует отметить, что большинство пациенток, предпочитающих самостоятельное взятие материала для ВПЧ-теста, были в возрасте 18–25 лет — 94,7%, в группе женщин 26–35 лет их количество значительно снизилось и составило 70,5% ($\chi^2_{1-2} = 9,05$, $p = 0,003$), а пациентки позднего репродуктивного периода (36–45 лет) продемонстрировали наименьшую приверженность методу самозабора — 40,5% ($\chi^2_{2-3} = 11,66$, $p = 0,0001$). Данный факт объясняется тем, что женщины старшего возраста чаще опасались, что при самостоятельном взятии вагинальных выделений материал будет приготовлен неправильно (рис. 2). Наши данные полностью совпадают с результатами, полученными Y. Deleré и соавт. (2011), что самозабор материала для ВПЧ-теста — надежный способ определить распространенность ВПЧ-ВР и хорошо воспринимается женщинами в возрасте 20–30 лет [14].

В ряде исследований, проведенных в разных странах мира, также выявлена высокая комплаентность женщин к методу самостоятельного взятия образца для ВПЧ-теста. Так, в Испании в 2012 г. 68% женщин в будущем предпочтут самостоятельное взятие образцов дома, если врач даст им тест, а 71% выразили готовность произвести самозабор дома, если тест будет направлен им по почте. Основными причинами предпочтения метода самозабора были меньшее чувство смущения (27,3% vs 1,5%, $p < 0,001$) и больший комфорт (72,7% vs 20,9%, $p < 0,001$) [34]. В Швеции количество женщин, отдавших предпочтение самостоятельному

Рис. 1. Частота идентификации типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска

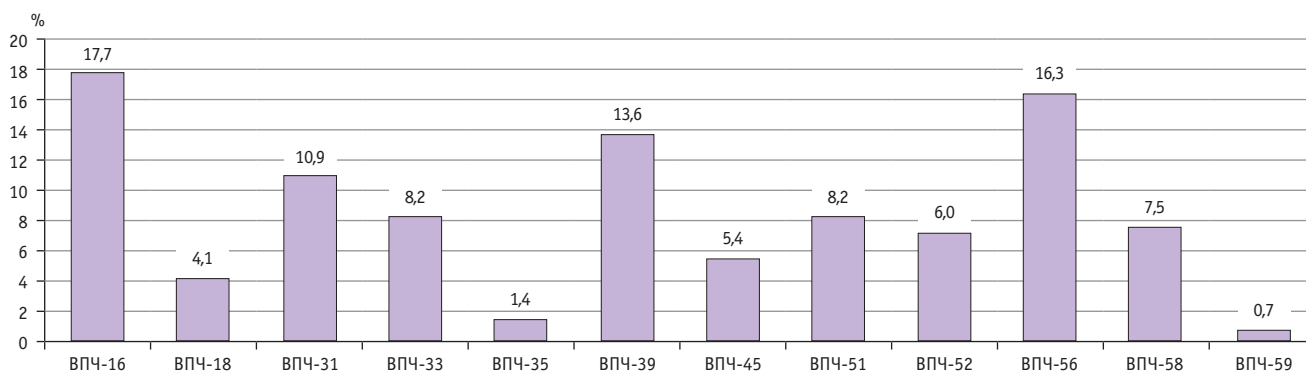


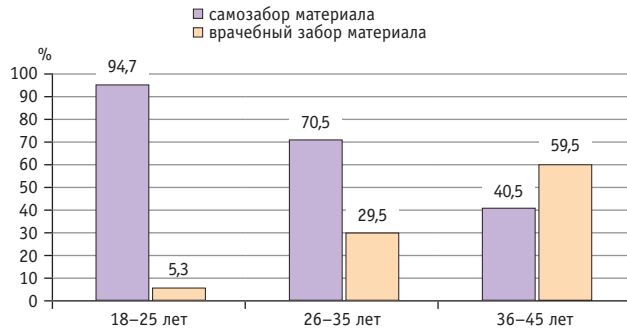
Таблица 4

Оценка взятия материала для ВПЧ-теста: самостоятельный забор vs забор врачом, n (%)

Оценка метода	Самозабор — 128 (64%)	Врачебный забор — 72 (36%)	$P\chi^2$
Большой комфорт	96 (75,0)	16 (22,2)	< 0,001
Меньшее смущение	33 (25,8)	1 (1,4)	< 0,001
Меньше боли	90 (70,3)	16 (22,2)	< 0,001
Большая уверенность, что материал взят правильно	13 (10,2)	61 (84,7)	< 0,001

Рис. 2. Предпочтения пациенток разных возрастных групп в выборе метода забора материала для ВПЧ-теста (n = 200)

Примечание: различия между всеми группами достоверны для метода самозабора материала для ВПЧ-теста ($p < 0,05$) и для врачебного взятия материала для ВПЧ-теста ($p < 0,05$)



взятию вагинальных выделений для ВПЧ-теста, было в три раза больше, чем женщин, пришедших для осмотра специалистом. По данным анкетного опроса, ведущей причиной обоснования такого выбора были неприятные ощущения, связанные с гинекологическим осмотром [35]. В исследовании F. Sultana и соавт. (2017) 88% пациенток предпочитают самостоятельный забор материала для ВПЧ-теста дома в будущем, потому что этот метод прост, не требует визита к врачу и не связан с эмоциональными переживаниями [19]. По данным Н. Н. Chou и соавт. (2015), большинство женщин, прошедших самотестирование, отмечают простоту и удобство метода (90,8%) и порекомендуют пройти этот вид обследования своим знакомым (88,3%) [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная широкая распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) у женщин репродуктивно-

го возраста (42%) в сочетании с высокими показателями заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в Забайкальском крае (2015 год — 485,1; РФ — 222,7 на 100 000 женского населения [37]) служат основанием для активизации работы по профилактике РШМ в регионе и оптимизации программы цервикального скрининга населения. Использование устройства Qvintip для самостоятельного взятия вагинальных выделений повышает ОШ выявления ВПЧ-ВР в генитальном тракте в 1,6 раза в сравнении с забором материала врачом (38,0% vs 27,5%). ВПЧ-тест в 3,6 раза чаще был положительным при самозаборе материала с помощью прибора Qvintip, чем при приготовлении образца врачом с использованием урогенитального зонда (34,5% vs 9,5%). Большинство пациенток отметили простоту использования, больший комфорт, безболезненность и приватность самозабора. Наибольшую приверженность к самостоятельному взятию материала для ВПЧ теста проявили девушки в возрасте 18–25 лет (94,7%).


Таким образом, устройство Qvintip для самостоятельного взятия образца ДНК ВПЧ обеспечивает высокую диагностическую эффективность, является простым и удобным и может быть рекомендовано к использованию при выявлении ВПЧ-ВР с целью увеличения численности женщин, участвующих в программах скрининга на РШМ.

Авторы выражают благодарность министру здравоохранения Забайкальского края, доктору медицинских наук Давыдову Сергею Олеговичу, главному врачу Городской поликлиники № 4 города Читы Карповой Светлане Валерьевне, заместителю главного врача Городской поликлиники № 4 Веселкову Александру Викторовичу за содействие в организации исследования; членам Молодежного научного общества Читинской государственной медицинской академии Самбуевой Наталье Борисовне, Шемакиной Ксении Николаевне и Мальцевой Екатерине Евгеньевне за участие в статистической обработке материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
2. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., ред. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 192 с. [Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N., red. Profilaktika raka sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: MEDpress-inform; 2012. 192 s. (in Russian)]
3. Bosch F. X., Broker T. R., Forman D., Moscicki A. B., Gillison M. L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013; 31(suppl. 7): H1–31.
4. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice Second edition. World Health Organization; 2014. 408 p.
5. Rogovskaya S. I., Shabalova I. P., Mikheeva I. V., Minkina G. N., Podzolkova N. M., Shipulina O. Y. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. Vaccine. 2013; 31 (suppl. 7): H46–58.
6. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization; 2013. 13 p.
7. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization; 2013. 60 p.

8. Lorincz A., Castanon A., Wey Wey Lim A., Sasieni P. New Strategies for HPV-based Cervical Screening. Womens Health (Lond. Engl). 2013; 9(5). <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.2217/WHE.13.48>.
9. Martins T. R., de Oliveira C. M., Rosa L. R., de Campos C. C., Rodrigues C. L. R., Villa L. L. et al. HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data. Virol. J. 2016; 13: 138.
10. Wright T. C., Stoler M. H., Behrens C. M., Sharma A., Zhang G., Wright T. L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol. Oncol. 2015; 136(2): 189–97.
11. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., Koliopoulos G., Daponte A., Constantinidis T. et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. PLoS One. 2015; 10(3): e0119755.
12. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P. J., Verhoef V. M., Suonio E., Dillner L. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2014; 15(2): 172–83.
13. Chen K., Ouyang Y., Hillemanns P., Jentschke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42(12): 1839–45.
14. Deléré Y., Schuster M., Vartazarowa E., Hänsel T., Hagemann I., Borchardt S. et al. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes

- in women aged 20 to 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(10): 3519–22.
15. Del Mistro A., Frayle H., Ferro A., Fantin G., Altobelli E., Giorgi Rosi P. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. *Prev. Med. Rep.* 2016; 5: 166–8.
 16. Jentschke M., Chen K., Arbyn M., Hertel B., Noskowitz M., Soergel P. et al. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J. Clin. Virol.* 2016; 82: 46–50.
 17. Ma'som M., Bhoo-Pathy N., Nasir N. H., Bellinson J., Subramaniam S., Ma Y. et al. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open.* 2016; 6(8): e011022.
 18. Silva J., Cerqueira F., Medeiros R. Acceptability of self-sampling in Portuguese women: the good, the bad or the ugly? *Sex. Health.* 2017. doi: 10.1071/SH16077.
 19. Sultana F., Mullins R., English D. R., Simpson J. A., Drennan K. T., Heley S. et al. Women's experience with home-based self-sampling for human papillomavirus testing. *BMC Cancer.* 2015; 15: 849.
 20. Wong E. L. Y., Chan Paul K. S., Chor J. S. Y., Cheung A. W. L., Huang F., Wong S. Y. S. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016; 39(1): E1–11.
 21. Boggan J. C., Walmer D. K., Henderson G., Chakhtoura N., McCarthy S. H., Beauvais H. J. et al. Vaginal self-sampling for human papillomavirus infection as a primary cervical cancer screening tool in a naitian population. *Sex. Transm. Dis.* 2015; 42(11): 655–9.
 22. Zhao F. H., Lewkowitz A. K., Chen F., Lin M. J., Hu S. Y., Zhang X. et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(3): 178–88.
 23. Balasubramanian A., Kulasingam S. L., Baer A., Hughes J. P., Myers E. R., Mao C. et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J. Lower Genit. Tract Dis.* 2010; 14(3): 185–95.
 24. Bhatla N., Dar L., Patro A. R., Kumar P., Kriplani A., Gulati A. et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol.* 2009; 33(6): 446–50.
 25. Szarewski A., Cadman L., Mallett S., Austin J., Londesborough P., Waller J. et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J. Med. Screen.* 2007; 14(1): 34–42.
 26. Артымук Н. В., Марочко К. В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология.* 2016; 3: 85–91. [Artyuk N. V., Marochko K. V. Effektivnost' vyavleniya virusa papillomy cheloveka pri pomoshchi ustroystva dlya samostoyatel'nogo zabora vaginal'nogo otdelyaemogo. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 3: 85–91. (in Russian)]
 27. Wright T. C. Jr., Denny L., Kuhn L., Pollack A., Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA.* 2000; 283(1): 81–6.
 28. Bansil P., Wittet S., Lim J. L., Winkler J. L., Paul P., Jeronimo J. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach. *BMC Public Health.* 2014; 14: 596.
 29. Haguenoer K., Sengchanh S., Gaudy-Graffin C., Boyard J., Fontenay R., Marret H. et al. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br. J. Cancer.* 2014; 111(11): 2187–96.
 30. Белокрыницкая Т. Е., Фролова И. И., Тарбаева Д. А., Глотова Е. Ю., Золотарёва А. А., Мальцева Т. В. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин. *Доктор.Ру.* 2015; 14(115): 7–12. [Belokrinitckaya T. E., Frolova I. I., Tarbaeva D. A., Glotova E. Yu., Zolotaryova A. A., Maltseva T. V. Konfaundiruyemye faktory papillomavirussnoy infektsii i tservikal'noi displazii u molodykh zhenshchin. *Doctor.Ru.* 2015; 14(115): 7–12. (in Russian)]
 31. Remschmidt C., Kaufmann A. M., Hagemann I., Vartazarova E., Wichmann O., Deleré Y. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2013; 23(3): 519–26.
 32. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(suppl. 1): 2–23.
 33. Мерзлякова М. К., Никитина Е. Г., Бычков В. А., Чуруксаева О. Н., Шивит-Оол А. А. Сравнительные аспекты распространенности генотипов вируса папилломы человека у женского населения Томской области и республики Тыва. *Сиб. онкол. журн.* 2012; прил. 1: 108–9. [Merzlyakova M. K., Nikitina E. G., Bychkov V. A., Churuksaeva O. N., Shivit-Ool A. A. Sravnitel'nye aspekty rasprostranennosti genotipov virusa papillomy cheloveka u zhenskogo naseleniya Tomskoi oblasti i respubliki Tyva. *Sib. onkol. zhurn.* 2012; pril. 1: 108–9. (in Russian)]
 34. Ortiz A. P., Alejandro N., Pérez C. M., Otero Y., Soto-Salgado M., Palefsky J. M. et al. Acceptability of cervical and anal HPV self-sampling in a sample of hispanic women in Puerto Rico. *PR Health Sci. J.* 2012; 31(4): 205–12.
 35. Darlin L., Borgfeldt C., Forslund O., Hénic E., Hortlund M., Dillner J. et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(1): 155–60.
 36. Chou H. H., Huang H. J., Cheng H. H., Chang C. J., Yang L. Y., Huang C. C. et al. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115(12): 1089–96.
 37. Байбарина Е. Н., ред. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. М.; 2016. 33 с. [Baibarina E. N., red. Osnovnyye pokazateli deyatel'nosti akushersko-ginekologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii v 2015 godu. М.; 2016. 33 s. (in Russian)] 

Библиографическая ссылка:

Белокрыницкая Т. Е., Фролова И. И., Туранова О. В., Плетнёва В. А., Пальцева Т. В., Низелькаева Л. Ю. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп // *Доктор.Ру.* 2017. № 7 (136). С. 8–14.

Citation format for this article:

Belokrinitckaya T. E., Frolova I. I., Turanova O. V., Pletneva V. A., Paltseva T. V., Nizelkaeva L. Yu. Self-Sampling vs Physician Sampling for HPV Testing: Informative Value. *Doctor.Ru.* 2017; 7(136): 8–14.



Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем

Е. Н. Кравченко¹, В. А. Охлопков¹, М. В. Набока², Л. В. Куклина¹

¹ Омский государственный медицинский университет

² Городской клинический перинатальный центр, г. Омск

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность гелевой формы комбинации метронидазола и клотримазола при вагинальных инфекциях у беременных.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 беременных женщин с вагинальными инфекциями неспецифической этиологии. Для верификации возбудителя/ассоциаций применяли микроскопический и микробиологический методы, рН-метрию, для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища использовали наборы реагентов серии «Флороценоз». 100 женщин, составивших основную группу, получали лечение вагинальным гелем (метронидазол 10 мг + клотримазол 20 мг в 1 г геля). В группу сравнения вошли 100 пациенток, которых лечили вагинальными таблетками (метронидазол 100 мг + миконазола нитрат 100 мг). Всем участницам на втором этапе терапии назначали интравагинально капсулы *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini*. Эффективность терапии оценивали по клиническим и лабораторным критериям по окончании курса лечения, через месяц и через два месяца наблюдения, а также по частоте и структуре осложнений беременности, родов и послеродового периода в сравниваемых группах.

Результаты. Клинико-лабораторная эффективность двухэтапной терапии неспецифических вагинальных инфекций в сравниваемых группах не различалась по окончании курса лечения (100% в обеих группах) и спустя месяц наблюдения (99,0% против 94,0%, $p > 0,1$). Однако через два месяца у беременных, леченных вагинальным гелем, содержащим метронидазол и клотримазол, она оказалась статистически значимо выше, нежели у женщин, получавших на первом этапе терапии вагинальными таблетками, содержащими метронидазол и миконазол (98,0% против 90,0%, $p < 0,05$). Вместе с тем у пациенток основной группы зарегистрирована более низкая частота осложнений беременности (8,0% против 20,0%, $p < 0,05$), родов и послеродового периода (18,0% против 37,0%, $p < 0,01$). В то же время у беременных, леченных вагинальным гелем, преждевременное излитие околоплодных вод отмечено в 1,9 раза реже (15,0% против 28,0%, $p < 0,05$).

Заключение. Двухэтапная терапия неспецифических вагинальных инфекций у беременных с использованием на первом этапе вагинального геля, содержащего метронидазол и клотримазол, и капсул *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* на втором сопоставима по эффективности с аналогичной по спектру действия комбинацией в составе вагинальных таблеток по окончании курсовой терапии и через месяц наблюдения. Однако два месяца спустя в группе беременных, леченных интравагинально гелевой формой комбинации метронидазола и клотримазола, доля пациенток, не имеющих рецидива, достоверно выше, а частота осложнений беременности, родов и послеродового периода статистически значимо ниже, прежде всего за счет снижения частоты преждевременного излития околоплодных вод.

Ключевые слова: вагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, лечение.

Vaginal Infections in Pregnant Women: Treatment Options with Vaginal Gel

E. N. Kravchenko¹, V. A. Okhlopkov¹, M. V. Naboka², L. V. Kuklina¹

¹ Omsk State Medical University

² City Clinical Perinatal Center, Omsk

Study Objective: evaluate therapeutic efficacy of metronidazole/clotrimazole gel in vaginal infections in pregnant women.

Study Design: prospective comparative study.

Materials and Methods: 200 pregnant women with vaginal infections of non-specific etiology were included into the study. Microscopic and microbiological methods, pH-metry to identify the germ/associations, and for extended characteristic of the vaginal flora Florocenosis test kits were used. 100 women in the main group were treated with vaginal gel (metronidazole 10 mg + clotrimazole 20 mg in 1 mg of gel). 100 patients in the comparison group were treated with vaginal tablets (metronidazole 100 mg + miconazole nitrate 100 mg). On the second phase of treatment all the patients were given *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* vaginal capsules. Therapy efficacy was evaluated on clinical and laboratorial criteria on the end of treatment, after one month and two months of follow-up, and according to the frequency and structure of complications of pregnancy, labor and postpartum period in the comparison groups.

Study Results: Clinical and laboratory efficacy of two-stage therapy of non-specific vaginal infections in comparison groups did not differ on the end of the treatment course (100% in both groups) and after one month of follow-up (99.0% vs. 94.0%, $p > 0,1$). But after two month efficacy was significantly higher in pregnant women treated with metronidazole/clotrimazole vaginal gel compared to the patients treated with metronidazole/miconazole vaginal tablets (98,0% vs. 90,0%, $p < 0,05$). The patients of the main group were less frequently diagnosed with pregnancy complications (8,05 vs. 20,0%, $p < 0,05$), with labor and postpartum complications (18,0% vs. 37,0%, $p < 0,01$). In pregnant patients treated with vaginal gel premature rupture of membranes was 1,9 times less (15,0% vs. 28,0%, $p < 0,05$).

Conclusion: Two-stage treatment of non-specific vaginal infections in pregnant women with metronidazole/clotrimazole vaginal gel in the first stage and *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* capsules in the second stage matches the efficacy of the same activity spectrum combination of vaginal tablets on the end of the therapy and after one month of follow-up. But after two months in the group of the pregnant patients treated with metronidazole/clotrimazole vaginal gel the number of relapse-free patients is significantly higher, and the frequency of complications of pregnancy, labor and postpartum period is significantly lower, mainly due to lower risk of premature rupture of membranes.

Keywords: vaginal infections, bacterial vaginosis, non-specific vaginitis, treatment.

Кравченко Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kravchenko.en@mail.ru (Окончание на с. 16.)



Проблема нарушений микрофлоры влагалища в настоящее время остается одной из наиболее актуальных в акушерско-гинекологической практике. Изменения вагинального биотопа приводят к появлению выделений из влагалища. Причинами их могут быть бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), аэробный вагинит (АВ), ИППП, смешанные вагинальные инфекции. Реже причиной патологических белей являются цитолитический вагиноз, атрофический вагинит [1].

В последние годы благодаря улучшению диагностики вагинальных инфекций стало понятно, что смешанные инфекции встречаются гораздо чаще, чем было принято считать ранее. Многие клиницисты и исследователи убеждены в несочетаемости АВ и БВ, тогда как другие авторы, напротив, считают, что сочетание различных нарушений вагинального микробиоценоза — чрезвычайно частая ситуация, как минимум каждый третий случай вагинальных инфекций [2].

J. D. Sobel и соавт. [3] выделяют две разновидности смешанных инфекций — микст-инфекцию и коинфекцию. Микст-инфекция (смешанная инфекция) вызвана несколькими микроорганизмами, которые совместно участвуют в патогенезе заболевания. Суммарное воздействие инфектов, обусловленное сложными микробными взаимоотношениями, направленными на увеличение вирулентности и формирование резистентности к противомикробным препаратам, приводит к более выраженной клинической картине, равно как и к большей опасности для организма женщины и плода во время беременности. Коинфекция — сочетание минимум двух независимых возбудителей, каждый из которых имеет свои собственные патогенетические механизмы и способен самостоятельно вызвать клинические проявления заболевания.

G. G. G. Donders и соавт. [4] описывают два принципиальных момента: БВ — невоспалительное заболевание, поэтому жалобы пациентки закономерно ограничиваются увеличением объема вагинальных выделений и появлением неприятного запаха. Для БВ нехарактерны зуд и жжение в области влагалища, наличие этих признаков с большей вероятностью будет свидетельствовать о смешанном процессе. Скорее всего, изолированный БВ действительно встречается гораздо реже, чем его диагностируют. При сочетании БВ и АВ при положительных критериях Амсея в вагинальных выделениях дополнительно выявляют лейкоциты. Учитывая, что нормальный (физиологический) микробиоценоз влагалища — динамичная система, длительно в состоянии БВ она находиться не может. В условиях жесткой межвидовой борьбы процесс может развиваться по патологическому пути (верх возьмут аэробы, анаэробы, дрожжеподобные грибы либо даже вирусы) или же по физиологическому — произойдет восстановление пошатнувшегося равновесия.

G. G. G. Donders и соавт. [4] представили научному сообществу данные о воспалительном заболевании влагалища, отличающемся от всех известных вагинитов собственными клиническими, бактериологическими и иммунологическими характеристиками. Оно получило название «аэробный вагинит». АВ — это состояние микробиоценоза влагалища, обусловленное снижением пула лактобацилл и развитием

воспаления при участии аэробных условно-патогенных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, а иногда и *Staphylococcus aureus*.

Симптоматика АВ напрямую зависит от тяжести воспалительного процесса, и в каждом случае сочетание клинических симптомов будет индивидуальным [5]. Воспалительная природа АВ становится очевидной уже при сборе анамнеза: больные обычно жалуются на жжение и боль в области наружных половых органов, усиливающиеся при ходьбе, мочеиспускании, на обильные выделения и зуд в области влагалища, диспареунию.

В то же время известно, что аэробы кишечного происхождения *E. coli* и *Klebsiella* spp. часто входят в состав физиологического микробиоценоза влагалища (возможно, вследствие контаминации урогенитального тракта кишечной микрофлорой) [4]. Соответственно, существует опасность гипердиагностики АВ при обнаружении условно-патогенных аэробных микроорганизмов и последующего неоправданного назначения антибиотиков.

По мнению ряда отечественных клиницистов, термин «неспецифический вагинит» полностью подходит для описания воспалительного процесса во влагалище, в то же время на практике под эту нозологию врачи слишком часто подводят все состояния неясной этиологии методом исключения специфической природы воспаления, не подтвердив при этом наличие БВ. Такой «дежурный» диагноз удобен практическим врачам, однако диагностика, основанная на более современных диагностических тестах, позволит точнее назначать терапию и предупреждать рецидивы, составляющие главную сложность лечения вагинальных инфекций [6].

Существуют и трудности диагностики этих заболеваний. Обычно при обследовании пациенток с вагинальными выделениями в первую очередь врач ориентируется на клинические данные, а также результаты микроскопического исследования. Но в литературе имеются сведения о вариабельности выделений при той или иной патологии, а также о низкой чувствительности микроскопического исследования для выявления многих инфекций органов репродукции [7]. При нарушениях вагинального микробиоценоза диагностический поиск затрудняет тот факт, что у 50% пациенток воспаление и другие признаки, индуцированные деятельностью полимикробных ассоциаций в половых путях, не сопровождаются клинической симптоматикой, а протекают латентно. Проблему также представляет склонность многих пациенток к самодиагностике и самолечению, что еще больше задерживает верификацию диагноза и нередко заканчивается осложнениями. Смешанные варианты вагинальных инфекций мало изучены, тем не менее различать их необходимо, поскольку разные формы сосуществования патогенов требуют индивидуального терапевтического подхода. Необходимо также понимать, что при отсутствии противогрибковой терапии существует риск манифестации ВВК на фоне неизбежного при лечении БВ закисления влагалищной среды [2].

Основная трудность ведения женщин с неспецифическими вагинальными инфекциями — рецидивы. Их риск тем выше, чем более выражен дисбиоз влагалища, чем менее

Куклина Лариса Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kuklinalara@mail.ru

Набока Маргарита Валерьевна — заместитель главного врача по организационно-методической работе БУЗОО ГКПЦ. 644007, г. Омск, ул. Герцена, д. 69. E-mail: naboka_margaret@mail.ru

Охлопков Виталий Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kravchenko.en@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 15.)

привержена пациентка к лечению и чем менее качественной была предшествующая противомикробная терапия. При этом большое значение имеет коррекция вагинального микробиома. Несмотря на отсутствие общепринятых терапевтических схем, принцип лечения смешанных инфекций — обнаружение и устранение этиологически значимых микроорганизмов с последующим закреплением результата восстановлением нормального микробиоценоза влагалища. Многолетний клинический опыт отечественных и зарубежных специалистов показал эффективность двухэтапной терапии смешанных инфекций и БВ [8, 9]. На первом этапе проводят эрадикацию патогенов, а на втором с помощью пробиотиков и препаратов, нормализующих pH, восстанавливают оптимальную среду вагинального биотопа — физиологическое значение pH и концентрацию лактобацилл.

На первом этапе «золотым стандартом» в лечении БВ признают метронидазол и клиндамицин. Согласно обновленным в 2015 г. рекомендациям Центра по контролю заболеваемости США, различные формы метронидазола (таблетки и гель) и клиндамицина 2% (крем и свечи) входят в стандарты терапии БВ [10]. Эти средства имеют сопоставимую эффективность.

Однократное назначение метронидазола внутрь в дозе 2 г эффективно купирует симптомы БВ, однако доля рецидивов при этом выше, чем при проведении недельного курса того же препарата. Однократный прием метронидазола удобен, но относительно малоэффективен, и в настоящее время Центр по контролю заболеваемости США не рекомендует данную методику даже в качестве альтернативного варианта.

Комплаентность лечения пероральным метронидазолом существенно снижает его плохая переносимость [11]. В европейских рекомендациях по ведению больных с выделениями из влагалища также указана невысокая эффективность однократного применения метронидазола в дозе 2 г при БВ. Некультивируемые или трудно культивируемые микроорганизмы приобретают устойчивость к этому препарату, они же и обеспечивают упорное рецидивирующее течение заболевания. Повторные эпизоды вагинита возникают у 30% женщин в течение 3 месяцев после лечения [12].

Попытка воздействия на предполагаемого возбудителя (или типичную для изолированного процесса группу возбудителей) монотерапией при смешанных инфекциях может обусловить еще более выраженные нарушения микробиоценоза влагалища — активизируются другие микроорганизмы, например, грибы рода *Candida*. Использование метронидазола или клиндамицина в виде монотерапии чревато развитием ВВК, а значит, необходимы соответствующие профилактические меры. Избежать данного осложнения монотерапии возможно при применении современных комбинированных препаратов.

Второй этап лечения неспецифических вагинальных инфекций предусматривает местное применение пробиотиков. В настоящее время в нашей стране накоплен большой опыт их использования в терапии этой группы заболеваний, что отмечено в федеральных рекомендациях [13]. Доказаны целесообразность и эффективность назначения живых молочнокислых бактерий с целью восстановления микробиоценоза влагалища при неспецифическом вагините, БВ и ВВК в виде вагинальных суппозиториях, содержащих не менее 10^6 – 10^7 КОЕ/мл живых лактобацилл.

В нескольких зарубежных исследованиях также была положительно оценена клиническая и микробиологическая эффективность вагинального применения лактобацилл для восстановления нормальной микробиоты влагалища [14]. В то же время их назначение без предварительного первого этапа

бесперспективно, поскольку привносимым извне молочнокислым культурам попросту не достанется экологической ниши — конкуренция между микроорганизмами очень высока [2].

Дисбаланс вагинальной микрофлоры у беременных создает предпосылки к развитию целого комплекса осложнений, влияющих на перинатальный исход: угрозы выкидыша, преждевременных родов, послеабортных эндометритов и др. [15, 16].

Все вышеизложенное определило выбор темы исследования и его цель.

Цель исследования: оценить терапевтическую эффективность гелевой формы комбинации метронидазола и клотримазола (препарат Метрогил Плюс) при вагинальных инфекциях у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 200 беременных женщин с вагинальными инфекциями неспецифической этиологии. 100 женщин, составивших основную группу (средний возраст — $29,5 \pm 4,7$ года), получали лечение вагинальным гелем Метрогил Плюс (1 грамм геля содержит 10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола) в течение 5 дней. Препарат вводили беременным интравагинально. Рекомендуемая доза составляла 5 г (один полный аппликатор) 2 раза в сутки (утром и вечером). В группу сравнения вошли 100 пациенток (средний возраст — $28,9 \pm 4,2$ года), которым проводили лечение препаратом Клион-Д 100 (1 таблетка: метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг). Препарат назначали по 1 таблетке интравагинально в течение 10 дней.

Все женщины, участвующие в исследовании, на втором этапе терапии получали лактобациллы, обеспечивающие колонизационную резистентность биотопа влагалища. Препарат на основе *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* (Lcr35) Лактожиналь применяли по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по 1 капсуле ежедневно в течение 14 дней интравагинально.

Исследование проводили в 2016 г. на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» (главный врач — Николаев С. В.). Вагинальные инфекции у участниц исследования были обнаружены и пролечены во втором триместре, в соответствии с инструкцией к препаратам.

Для получения массива данных, подлежащих анализу, использовали сбор анамнеза, обследование при помощи зеркал, расширенную кольпоскопию, микроскопическое исследование отделяемого влагалища, PAP-тест, бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, pH-метрию, аминотест с 10% КОН.

Наличие возбудителей основных ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) исключали с помощью мультиплексного набора реагентов «АмплиСенс *N. gonorrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium/T. vaginalis*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL» производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» (Москва). Определяли антитела к бледной трепонеме в крови, ВИЧ.

Для расширенной характеристики состояния микрофлоры влагалища использовали наборы реагентов серии «Флорозенос», основанные на применении мультиплексной ПЦР в реальном времени («АмплиСенс Флорозенос/Бактериальный вагиноз-FL»). Результаты указанного теста позволяли количественно охарактеризовать общее содержание бактерий, а также содержание лактобацилл, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*.

Всем беременным проводили обследование в соответствии с приказом № 572-н от 01.11.2012 «Порядок оказания

медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

БВ устанавливали по результатам оценки в соответствии с критериями Ньюджента и на основании заключений по данным ПЦР, вагинит неустановленной этиологии (неспецифический) — при гиперемии слизистых оболочек влагалища при осмотре и наличии лабораторных признаков воспаления (полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) > 10 в поле зрения, соотношение ПМЯЛ и клеток плоского эпителия (ПМЯЛ : ЭК) $> 1 : 1$) в отсутствие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. ВВК диагностировали при наличии характерных клинических признаков, лабораторных признаков воспаления (ПМЯЛ : ЭК $> 1 : 1$), а также при обнаружении дрожжеподобных грибов при микроскопии и/или одного из видов *Candida* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл при ПЦР.

Неспецифический вагинит в сочетании с БВ устанавливали на основании гиперемии при осмотре, лабораторных признаков воспаления (ПМЯЛ > 10 в поле зрения, ПМЯЛ : ЭК $> 1 : 1$) в отсутствие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и по результатам оценки в соответствии с критериями Ньюджента; на основании заключений по данным ПЦР.

Диагноз АВ ставили при наличии клинических и лабораторных признаков воспаления (ПМЯЛ : ЭК $> 1 : 1$), при доминировании кокковой флоры по данным микроскопии, а также при выявлении признаков неспецифического вагинита по данным ПЦР: снижении количества лактобактерий и замещении их аэробными микроорганизмами (энтеробактериями, стрептококками, стафилококками), если последние доминировали в составе микрофлоры влагалища.

Сочетание БВ и ВВК устанавливали по результатам оценки в соответствии с критериями Ньюджента, на основании заключений по данным ПЦР, наличия лабораторных признаков воспаления (ПМЯЛ : ЭК $> 1 : 1$), а также при обнаружении дрожжеподобных грибов при микроскопии и/или одного из видов *Candida* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл при проведении ПЦР. Нормой считали наличие менее 10 лейкоцитов в поле зрения и палочковой флоры по результатам микроскопии без признаков воспаления при осмотре, а также отсутствие патогенных и низкую концентрацию условно-патогенных микроорганизмов при ПЦР.

После окончания лечения проводили повторное гинекологическое (осмотр в зеркалах) и лабораторное обследование для установления эффективности терапии. Ее оценивали в динамике: через 1 месяц (в 16–19 недель) и через 3 месяца (в 29–31 недели) после окончания лечения. Для получения сведений о течении беременности, родов, послеродового периода и перинатальных исходах анализу подвергали данные, полученные при выкопировке из индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных.

Для определения статистической значимости полученных результатов использовали χ^2 , результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были идентичными по имеющимся у участниц вагинальным инфекциям. При исследовании состояния вагинального биотопа чаще всего обнаруживали БВ (табл. 1). Признаки воспаления при микроскопии были найдены у 21% женщин основной группы и у 22% из группы сравнения, при этом причина воспаления не была верифицирована ни одним из используемых методов, что соответствовало вагиниту неустановленной этиологии.

После проведенного лечения в ходе динамического наблюдения за беременными было установлено, что выделения прекратились через 5–6 дней, зуд и жжение исчезли через 3–5 дней.

Таблица 1

Вагинальные инфекции у женщин исследованных групп до лечения

Вагинальные инфекции	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 100)		P
	n	%	n	%	
Бактериальный вагиноз	27	27	28	28	0,511
Неспецифический вагинит	21	21	22	22	1,000
Вульвовагинальный кандидоз	18	18	17	17	1,000
Неспецифический вагинит + бактериальный вагиноз	16	16	15	15	1,000
Аэробный вагинит	10	10	9	9	1,000
Бактериальный вагиноз + вульвовагинальный кандидоз	8	8	9	9	1,000

Анализ результатов контрольной микроскопии и данных обследования с помощью реагентов серии «Флороценоз» показал 100% эффективность лечения в основной и контрольной группах.

Эффективность через месяц после окончания лечения составила в основной группе 99%, в группе сравнения — 94% (p = 0,124), через два месяца — 98% и 90% соответственно, p = 0,037 (табл. 2).

Осложнения беременности у женщин исследуемых групп представлены в таблице 3. В совокупности они наблюдались в основной группе реже, чем в группе сравнения (p = 0,025).

Осложнения родов и послеродового периода (табл. 4) в основной группе также отмечали значительно реже, чем в группе сравнения (p = 0,004), что связано со значительно меньшим числом рецидивов после проведенного лечения. Следует подчеркнуть, что у беременных, леченных вагинальным гелем, преждевременное излитие околоплодных вод было отмечено в 1,9 раза реже (15,0% против 28,0%, p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях понятие нормы для микроэкологии влагалища довольно расплывчато — количественные диапазоны присутствия бактерий в вагинальной среде различаются в разы, а присутствие дрожжеподобных грибов

Таблица 2

Вагинальные инфекции у женщин исследованных групп после лечения

Вагинальные инфекции	Через 1 месяц				P	Через 3 месяца				P
	основная группа		группа сравнения			основная группа		группа сравнения		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Бактериальный вагиноз	–	–	1	1	1,000	–	–	2	2	0,477
Неспецифический вагинит	1	1	2	2	1,000	1	1	2	2	1,000
Вульвовагинальный кандидоз	–	–	1	1	1,000	–	–	1	1	1,000
Неспецифический вагинит + бактериальный вагиноз	–	–	–	–	–	–	–	2	2	0,477
Аэробный вагинит	–	–	2	2	0,477	1	1	2	2	1,000
Бактериальный вагиноз + вульвовагинальный кандидоз	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1,000
Всего	1	1	6	6	0,124	2	2	10	10	0,037

Таблица 3

Осложнения беременности у женщин исследуемых групп

Осложнения беременности	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 100)		P
	n	%	n	%	
Плацентарные нарушения:	1	1	2	2	1,000
Угроза самопроизвольного аборта	1	1	3	3	0,614
Многоводие	1	1	4	4	0,365
Иные маркеры внутриутробной инфекции	1	1	2	2	1,000
Гестационный пиелонефрит	2	2	2	2	0,614
Отеки, вызванные беременностью	1	1	3	3	0,614
Преэклампсия	1	1	4	4	0,365
Всего	8	8	20	20	0,025

Таблица 4

Осложнения родов и послеродового периода

Осложнения	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 100)		P
	n	%	n	%	
Преждевременное излитие околоплодных вод	15	15	28	28	0,039
Преждевременные роды	2	2	5	5	0,442
Хориоамнионит	1	1	2	2	1,000
Гнойно-воспалительные заболевания после родов: лохиометра, резорбционная лихорадка	–	–	1	1	1,000
Пиелонефрит родильниц	–	–	1	1	1,000
Всего	18	18	37	37	0,004

и других факультативных микроорганизмов вполне legitimately до достижения ими определенного количественного порога.

Сейчас практически единственный доступный и адекватный способ коррекции нарушений биоценоза влагалища — воздействие на патогенные микроорганизмы противомикробными комбинированными средствами и восстановление вагинального физиологического микробиоценоза влагалища. Комбинированный препарат — вагинальный гель Метрогил Плюс — оказывает антибактериальное, противопаразитарное и противогрибковое действие. Эффективность его обусловлена наличием в составе двух компонентов: метронидазола и клотримазола.

Метронидазол обладает высокой активностью в отношении простейших (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis*), грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*), *G. vaginalis*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). Клотримазол является производным имидазола, оказывающим фунгицидное и бактерицидное действие, обладающим высокой активностью в отношении грибов (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*), дерматофитов (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*; простейших (*T. vaginalis*), грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*).

Клинико-лабораторная эффективность двухэтапной терапии неспецифических вагинальных инфекций в сравниваемых группах не различалась по окончании курса лечения (100%

в обеих группах) и спустя месяц наблюдения (99,0% против 94,0%, $p > 0,1$). Однако через два месяца наблюдения доля пациенток, не имевших рецидива, среди беременных, леченных вагинальным гелем, содержащим метронидазол и клотримазол, оказалась статистически значимо выше, нежели у женщин, получавших на первом этапе терапии вагинальными таблетками, содержащими метронидазол и миконазол (98,0% против 90,0%, $p < 0,05$). Вместе с тем у пациенток основной группы зарегистрирована более низкая частота осложнений беременности (8,0% против 20,0%, $p < 0,05$), осложнений родов и послеродового периода (18,0% против 37,0%, $p < 0,01$). У беременных, леченных вагинальным гелем, преждевременное излитие околоплодных вод было отмечено в 1,9 раза реже ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях смешанные инфекции встречаются значительно чаще, чем считали ранее. Двухэтапная терапия неспецифических вагинальных инфекций у беременных с использованием на первом этапе вагинального геля, содержащего метронидазол и клотримазол, и капсул *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini* на втором этапе сопоставима по эффективности с аналогичной по спектру действия комбинацией в составе вагинальных таблеток по окончании курсовой терапии и через месяц наблюдения. Однако два месяца спустя в группе беременных, леченных интравагинально гелевой формой комбинации метронидазола и клотримазола, доля пациенток, не имеющих рецидива, достоверно выше ($p < 0,05$), а частота осложнений беременности ($p < 0,05$), родов и послеродового периода ($p < 0,01$) статистически значимо ниже, прежде всего за счет снижения практически вдвое риска преждевременного излития околоплодных вод, что влияет на перинатальный исход.

ЛИТЕРАТУРА

- Sherrard J., Donders G. G. G., White D., Jensen J. S.; European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS*. 2011; 22(8): 421–9.
- Бибнева Т. Н., Добрецова Т. А.; Радзинский В. Е., Савичева А. М., ред. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. М.; 2016. 24 с. [Bibneva T. N., Dobrecova T. A.; Radzinskij V. E., Savicheva A. M., red. Smeshannye vaginal'nye infekcii: novaja ideologija. M.; 2016. 24 s. (in Russian)]
- Sobel J. D., Subramanian C., Foxman B., Fairfax M., Gygax S. E. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15(2): 104–8.
- Donders G. G. G., Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 109(1): 34–43.
- Sobel J. D., Reichman O., Misra D., Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(4): 850–5.
- Ширева Ю. В., Сандакова Е. А., Карпунина Т. И. Неспецифический аэробный вагинит — «новое» или «старое» заболевание? (обзор). *Гинекология*. 2010; 4(13): 154–68. [Shireva Yu. V., Sandakova E. A., Karpunina T. I. Nespetsificheskij aerobnyj vaginit — “novoe” ili “staroe” zabolevanie? (obzor). *Ginekologiya*. 2010; 4(13): 154–68. (in Russian)]
- Румянцева Т. А., Сурьяков С. А., Хаїруллина Г. А., Чернышова Л. А., Гушин А. Е. Вагинальные выделения у пациенток гинекологического профиля: этиология и подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология*. 2015. 8: 96–101. [Rumyantseva T. A., Sursyakov S. A., Khairullina G. A., Chernyshova L. A., Gushchin A. E. Vaginal'nye vydeleniya u patientsok ginekologicheskogo profilya: etiologiya i podkhody k diagnostike. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015. 8: 96–101. (in Russian)]
- Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2012. 16 с. [Radzin-

- skij V. E., Ordiyants I. M. Dvukhetapnaya terapiya vaginal'nykh infektsii. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2012. 16 s. (in Russian)]
- Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. Исследование БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита. *Status Praesens*. 2013; 1(12): 52–5. [Radzinskij V. E., Ordiyants I. M. Issledovanie BIOS: sravnitel'naya otsenka razlichnykh skhem lecheniya bakterial'nogo vaginoza i nespetsificheskogo vul'vovaginita. *Status Praesens*. 2013; 1(12): 52–5. (in Russian)]
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015: Recommendations and Reports. CDC; 2015. 138 p.
- Schwebke J. R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(6): 517.e1–e6.
- Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings: clinical effectiveness unit February 2012. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/36683>.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М.: Минздрав России; 2015. 15 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh bakterial'nym vaginozom. M.: Minzdrav Rossii; 2015. 15 s. (in Russian)]
- Donders G. G. G., Zodzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(5): 645–57.
- Никонов А. П., Асатурова О. Р., Чилова Р. А., Ищенко А. И., Рафальский В. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антибактериальная химиотерапия. Пособие для врачей. М.: ПАЭПИ; 2006. 28 с. [Nikonov A. P., Astaturova O. R., Chilova R. A., Ishchenko A. I., Rafal'skij V. V. Infektsii v akusherstve i ginekologii: diagnostika i antimikrobnaya khimioterapiya. Posobie dlya vrachei. M.: PAEPi; 2006. 28 s. (in Russian)]
- Берек Дж., Адаши И., Хиллард П., ред. Гинекология по Эмилю Новак. М.: Практика; 2002. 892 с. [Berek J., Adashi I., Hillard P., red. Ginekologiya po Emilyu Novaku. M.: Praktika; 2002. 892 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Кравченко Е. Н., Охлопков В. А., Набока М. В., Куклина Л. В. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем // Доктор.Ру. 2017. № 7 (136). С. 15–20.

Citation format for this article:

Kravchenko E. N., Okhlopov V. A., Naboka M. V., Kuklina L. V. Vaginal Infections in Pregnant Women: Treatment Options with Vaginal Gel. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 15–20.



Консервативная терапия миомы матки и спонтанная беременность у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Е. А. Девятова¹, К. А. Цатурова¹, Э. В. Вартамян^{1, 2}, Н. Л. Петухова¹, Н. А. Зинченко¹, А. С. Михайлюкова¹

¹ Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», г. Москва

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цели исследования: 1) оценить эффективность терапии миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе; 2) оценить течение и исходы беременности после применения аГнРГ; 3) обосновать использование аГнРГ в составе прегравидарной подготовки при миоме матки и наличии в анамнезе репродуктивных потерь.

Дизайн: когортное ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследования вошла 71 пациентка с миомой матки и репродуктивными потерями в анамнезе, с узлами миомы 2–6-го типов и диаметром доминантного узла 20–50 мм. Пациентки первой группы (n = 39) получали аГнРГ (в качестве агониста использовали Бусерелин-лонг в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно) на прекоцепционном этапе. Вторую группу составили 32 женщины, не получавшие аГнРГ до наступления спонтанной беременности. Критериями эффективности терапии служили регресс объема доминантного узла $\geq 25\%$, снижение перфузии узла, частота наступления и исходы спонтанной беременности, частота репродуктивных потерь.

Результаты. Средняя продолжительность терапии аГнРГ составила 4,2 месяца. По окончании лечения средний объем доминантного узла уменьшился у 76,9% пациенток (у 66,7% женщин — на 25% и более) и составил $13,4 \pm 1,6 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$); редукция объема — $43,1 \pm 17,3\%$. По окончании терапии аГнРГ у 77,4% участниц значимо снизилась перфузия узла ($p < 0,05$). Несмотря на более низкую частоту наступления спонтанной беременности у леченых женщин (64,4%) по сравнению с нелечеными (84,4%), частота репродуктивных потерь у получавших лечение была ниже. Частота репродуктивных потерь во второй группе была выше (8,0% против 14,8%), как и частота преждевременных родов (8,0% против 22,2%).

Заключение. Применение аГнРГ у пациенток с миомой матки — высокоэффективный метод консервативной терапии. Лечение миомы матки аГнРГ уменьшает частоту репродуктивных потерь и недонашивания, что обосновывает их использование у пациенток с миомой матки и анамнезом невынашивания беременности.

Ключевые слова: миома матки, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, беременность, невынашивание.

Conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Spontaneous Pregnancy in Patients with a History of Reproductive Loss

E. A. Devyatova¹, K. A. Tsaturova¹, E. V. Vartanyan^{1, 2}, N. L. Petukhova¹, N. A. Zinchenko¹, A. S. Mikhailyukova¹

¹ Test-Tube Babies Clinic for Assisted Reproductive Technologies, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objectives: 1) To assess the efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) in treating uterine leiomyoma in women with a history of reproductive loss; 2) to evaluate the course and outcome of pregnancy in women who have received GnRHa; and 3) to provide rationales for the use of GnRHa in preconception care for women with uterine leiomyoma and a history of reproductive loss.

Study Design: This was a cohort, retrospective, comparative study.

Materials and Methods: Seventy-one patients with uterine leiomyoma and a history of reproductive loss were included in the study. These women had lesions of types 2 to 6, including hybrid leiomyomas, with the dominant lesion measuring 20–50 mm in diameter. Patients in Group I (n = 39) received a GnRHa (Buserelin-Long 3.75 mg every 28 days as intramuscular injections) as part of their preconception care. Group II consisted of 32 spontaneously pregnant women who had not received GnRHa before pregnancy. The following treatment efficacy measures were used: regression of dominant leiomyoma volume $\geq 25\%$; reduction in leiomyoma perfusion; rate and outcomes of spontaneous pregnancy; and rate of reproduction loss.

Study Results: The mean duration of GnRHa therapy was 4.2 months. By the end of treatment, the dominant leiomyoma volume had decreased in 76.9% of the patients (66.7% of the women had $\geq 25\%$ regression), and the mean lesion volume was $13.4 \pm 1.6 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$); volume reduction was $43.1 \pm 17.3\%$. At the end of treatment, leiomyoma perfusion was significantly lower in 77.4% of the participants ($p < 0.05$). Despite the lower rate of spontaneous pregnancy in treated women (64.4%) compared to that in non-treated women (84.4%), the rate of reproductive loss in Group I was lower than in Group II. Rates of reproductive loss and preterm birth were higher in Group II than in Group I (8.0% vs. 14.8% and 8.0% vs. 22.2%, respectively).

Conclusion: For women with uterine leiomyoma, GnRHa are a highly effective conservative. Leiomyoma treatment with GnRHa reduces the rate of reproductive loss and preterm birth, and therefore can be recommended for patients with uterine leiomyoma and a history of miscarriage.

Keywords: uterine leiomyoma, gonadotropin-releasing hormone agonists, pregnancy, miscarriage.

Миома (фибромиома, лейомиома) матки — доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладких миоцитов шейки или тела матки. Это одно из самых распространенных заболеваний женской половой

сферы в репродуктивном возрасте (20–77% женщин). При этом на возраст 35–55 лет приходится до 90% регистрируемых случаев заболевания [1]. Этиология развития миомы матки разнообразна [2, 3]. Несмотря на то что факторы риска

Вартамян Эмма Верамовна — д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; директор ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: vartanyan@baby-ivf.ru

Девятова Екатерина Александровна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru (Окончание на с. 22.)



рассматриваются независимо друг от друга, чаще всего имеет место их сочетание (раннее менархе, возраст, ожирение, менопауза, курение и др. [4]). Непосредственный фактор опухолевого роста, как правило, остается неизвестным.

Существуют различные теории инициирования опухоленеза [5, 6]. Одна из них основана на том, что повышение уровней половых стероидов приводит к росту количества митозов, что, в свою очередь, увеличивает вероятность мутаций. Другая гипотеза предполагает наличие врожденной патологии — мутантных миоцитов, содержащих избыток рецепторов эстрогена. Согласно одной из версий, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены и эстрогеновый рецептор α . Эта гипотеза подтверждена клинически: на фоне терапии агонистами ГнРГ (аГнРГ) гипозэстрогения сопровождается регрессом узлов миомы [7].

Однако говорить об основополагающем влиянии эстрогенов независимо от прогестерона неверно. В зависимости от условий прогестерон может как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию клеток опухоли. В ткани миомы он действует через ядерные рецепторы и неядерные сигнальные механизмы. Ядерные прогестероновые рецепторы (ПР) имеют две основные изоформы: ПР-А и ПР-В, соотношение которых в ткани опухоли равно, так же как и в окружающей ее миометрии. Кроме того, воздействие прогестерона осуществляется через сигналы, опосредуемые мембранными белками. Усиленная экспрессия ПР может ассоциироваться с ростом миом.

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что в росте миомы принимают участие эстрогены, прогестерон и их специфические рецепторы. Вероятно, оба эти гормона взаимодействуют следующим образом: эстрадиол обеспечивает экспрессию ПР, которые контролируют пролиферацию клеток опухоли. В патогенезе миомы большое значение имеет также неоангиогенез, он активируется при опухолевом росте и сопровождается патологическим ремоделированием сосудистой сети матки [8].

Миома матки ассоциирована с бесплодием и невынашиванием беременности: репродуктивная функция нарушается у каждой третьей женщины с миомой (32,1%) [1]. Особое значение для прогноза доношивания беременности имеют размеры узлов миомы и их расположение. При наличии узлов 0–2-го типа и 3–5-го типа, достигающих 50 мм в диаметре и более, деформирующих полости матки, чаще отмечают бесплодие, при узлах 3–6-го типа размерами менее 50 мм в диаметре и/или без существенной деформации полости матки — невынашивание [6, 9].

Гормональная терапия миомы матки — патогенетически обоснованный способ консервативного лечения. Современные медикаментозные методы включают широкий спектр препаратов с различными механизмами действия [2, 10, 11]: аГнРГ, модуляторы эстрогенных сигналов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы), селективные модуляторы ПР и прогестагены

(могут стимулировать пролиферацию миомы и имеют весьма ограниченную эффективность) [12, 13].

Агонисты ГнРГ — синтетические соединения, структурно схожие с нативной молекулой ГнРГ. Они индуцируют стимуляцию секреции гонадотропинов после связывания с рецепторами ГнРГ и имеют более длительный период полувыведения по сравнению с натуральным ГнРГ. Согласно рекомендациям FDA, аГнРГ признаны единственным фармакологическим агентом, способным не только уменьшить клиническую симптоматику, обусловленную наличием заболевания, но и снизить объем узлов миомы [2]. Эффект аГнРГ заключается в индукции гипозэстрогенного состояния. Кроме того, аГнРГ снижают экспрессию митогенных и ангиогенных факторов (сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста), ингибируют пролиферацию клеток опухоли, индуцируют апоптоз *in vitro*. Однако необходимо применять терапию прикрытия, направленную на стагнацию побочных эффектов аГнРГ (приливов жара, снижения минеральной плотности костной ткани) [5].

Оперативное лечение миомы матки, безусловно, занимает важное место в тактике ведения, однако выбор в пользу миомэктомии должен быть персонализирован и учитывать фертильные планы конкретной пациентки [1, 2]. Поскольку миому матки чаще диагностируют у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста, требуется правильная оценка временного фактора. У женщин старше 35 лет вопрос о целесообразности оперативного лечения миомы матки на этапе подготовки к беременности остается дискуссионным. Выбор тактики зависит от возраста пациентки, состояния овариального резерва, размеров доминантного узла миомы, локализации узлов относительно полости матки, наличия анамнеза репродуктивных потерь, сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. После миомэктомии требуется определенное время для формирования рубца на матке — дополнительного фактора риска акушерских осложнений (гистопатического разрыва матки, патологической плацентации, недонашивания, кесарева сечения и др.) [14].

Потому на этапе подготовки к беременности у женщин с миомой матки остается перспективным поиск надежных методов консервативной терапии для снижения объема узла и объема оперативного вмешательства соответственно. Кроме того, уменьшение узла в ряде случаев позволит избежать оперативного лечения миомы во время подготовки к беременности.

Цели исследования: 1) оценить эффективность терапии миомы матки аГнРГ у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе; 2) оценить течение и исходы беременности после применения аГнРГ; 3) обосновать использование аГнРГ в составе прегравидарной подготовки при сочетании миомы матки и анамнеза репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"» (директор клиники — д. м. н. Э. В. Вартанян) — на клинической

Зинченко Нина Аркадьевна — акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Михайлюкова Анна Сергеевна — акушер-гинеколог, репродуктолог «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Петухова Наталья Леонидовна — заведующая отделением ЭКО, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru

Цатурова Кристина Аиатовна — к. м. н., главный врач, акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: katepillar@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 21.)

базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН (заведующий кафедрой — член-корр. РАН, проф. В. Е. Радзинский) в период с 01.01.2014 по 31.07.2016. В когортное ретроспективное сравнительное исследование отобрана 71 пациентка с миомой матки и репродуктивными потерями в анамнезе.

Критерии включения: возраст моложе 41 года, концентрация антимюллерова гормона более 1,0 пг/мл, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, наличие узлов миомы типов 2–6 [15], диаметр доминантного узла от 20 до 50 мм, нормальный кариотип эмбриона при предыдущей беременности.

Критерии исключения: возраст 41 год и старше, наличие узлов миомы типов 0 и 1, размеры доминантного узла менее 20 мм и более 50 мм, концентрация антимюллерова гормона $\leq 1,0$ пг/мл, верифицированные хромосомные аномалии эмбриона при предыдущей беременности, неустановленные причины невынашивания, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

Измеряемыми критериями эффективности консервативной терапии миомы матки служили регресс объема доминантного узла миомы на 25% и более, изменение характера васкуляризации опухоли, частота наступления спонтанной беременности и репродуктивных потерь.

Участниц разделили на две статистически сопоставимые группы: первую группу составили 39 пациенток, получавших лечение аГнРГ бусерелином (Бусерелин-лонг, ООО «Натива», Россия) в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней в/м на прекоцепционным этапе. Во вторую группу вошли 32 пациентки, не получавшие терапию аГнРГ до наступления спонтанной беременности.

Трансвагинальное УЗИ выполняли на 5–7-й день менструального цикла. Трансвагинальную ультразвуковую доплерографию пациенткам первой группы делали на 19–22-й день менструального цикла до начала терапии аГнРГ. Оценивали показатели периферического сосудистого сопротивления на уровнях левой и правой маточных артерий, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий вне зон расположения узлов миомы, а также характер перфузии узлов миомы. Для оценки перфузии в режиме импульсно-волнового доплера получали огибающую доплеровского спектра при частоте повторения импульсов 500 Гц, фильтр устанавливали на уровне 50 Гц, при оценке кровотока на уровне спиральных артерий максимальная скорость потока составляла 6 см/с, а уголнезависимый показатель (индекс резистентности — resistance index, RI) определяли в автоматическом режиме. Соответствие параметров перфузии матки нормативным величинам устанавливали, опираясь на данные И. А. Озерской (2013) [16].

Трансвагинальные УЗИ и ультразвуковую доплерографию проводили, используя сканер Esaote MyLab 70 (Esaote, Италия), кавитальный датчик 6–10 МГц, в режимах серошкальной эхографии (2D), цветного доплеровского кодирования и импульсно-волнового доплера. Последовательно получали изображения матки и яичников в сагиттальной и поперечной плоскостях, оценку размеров узлов миомы также проводили в данных плоскостях. Объем узла миомы рассчитывали по формуле:

$$0,523a \times b \times c,$$

где 0,523 — коэффициент для расчета объема круглых тел; a, b, c — взаимно перпендикулярные размеры узла.

На этапе прегравидарной подготовки все пациентки получали препарат фолиевой кислоты (фолиевая кислота 400 мкг + цианокобаламин 2 мкг + калия йодид 200 мкг) перорально по 1 табл./сут в течение 3 месяцев до зачатия и далее до 12 недель гестации, а также препарат прогестерона (микронизированный прогестерон) в дозе 200 мг/сут интравагинально с 15-го по 25-й день менструального цикла (с учетом наличия в анамнезе невынашивания беременности) [17] в течение всего периода прегравидарной подготовки (с момента восстановления менструального цикла после отмены аГнРГ у женщин первой группы) и далее до 12 недель гестации.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы Excel 2007. ДИ указан как $M \pm m$, где M — медиана, а $m = 2\sigma$ (два стандартных отклонения). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по возрасту и массе тела участниц. Средний возраст составил $34,8 \pm 4,9$ года, средний ИМТ — $26,7 \pm 4,2$ кг/м². Отмечали высокую частоту гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь в анамнезе в обеих группах (табл. 1).

Количество и расположение узлов миомы представлены в таблице 2. Средний объем доминантного узла в группах значимо не различался и составил $31,1 \pm 12,2$ см³.

Что касается особенностей перфузии матки до начала терапии аГнРГ, то средний RI в первой группе на уровне маточных артерий составлял $0,68 \pm 0,18$; на уровне аркуатных артерий — $0,62 \pm 0,12$; на уровне радиальных артерий — $0,59 \pm 0,11$. При оценке перфузии на уровне базальных артерий кривые скоростей кровотока (КСК) определяли у 61,5% женщин, на уровне спиральных артерий — лишь у 43,6%, при этом средний RI на данном уровне в случаях, когда КСК были зафиксированы, составил $0,51 \pm 0,11$, а снижение показателей КСК отмечали у 70,6% пациенток. Показатели RI на всех уровнях сосудистого дерева матки в обеих группах были сопоставимы.

При изучении характеристик перфузии доминантного узла миомы у женщин первой группы установлено: у 79,5% участниц зарегистрирована васкуляризация по центральному и периферическому типу; $V_{ps} = 7,1 \pm 1,6$ см/с, RI = $0,32 \pm 0,18$; у 20,5% пациенток зафиксирована васкуляризация только по периферическому типу.

Средняя продолжительность терапии аГнРГ составила 4,2 месяца. По окончании лечения объем доминантного узла снизился у 76,9% пациенток (табл. 3). Уменьшение объема на 25% и более от исходного (что расценено как критерий эффективности консервативной терапии) произошло у 66,7% женщин. Средний объем доминантного узла после лечения составил $13,4 \pm 1,6$ см³ ($p < 0,05$). В среднем редукция объема доминантного узла достигла $43,1 \pm 17,3\%$.

Характер перфузии в бассейне маточных артерий по окончании терапии аГнРГ изменился. Изменение показателей КСК на уровне маточных и радиальных артерий зафиксировано во всех наблюдениях: RI на уровне маточных артерий повысился, а на уровне радиальных артерий снизился (для обоих показателей $p < 0,05$). Улучшилась и перфузия в терминальных ветвях: после восстановления менструального цикла КСК в эндометрии выявлены у 64,1% женщин из первой группы. В дальнейшем именно у них наступила спонтанная беременность.

Таблица 1

Анамнез обследованных женщин, n (%)

Акушерско-гинекологический анамнез	Первая группа (n = 39)	Вторая группа (n = 32)	P
Длительность вторичного бесплодия:	9 (23,1)	9 (28,1)	0,786
• менее 5 лет	0	5 (55,6)	0,773
• 5 лет и более	9 (100,0)	4 (44,4)	0,773
Причины бесплодия, помимо миомы:			
• трубно-перитонеальный фактор	1 (11,1)	0	0,786
• синдром поликистозных яичников	0	2 (22,2)	0,786
• наружный генитальный эндометриоз	2 (22,2)	2 (22,2)	1,000
• аденомиоз	6 (66,7)	5 (55,6)	0,786
Медицинский аборт в анамнезе	11 (28,2)	4 (12,5)	0,049
Самопроизвольный аборт в анамнезе	5 (12,8)	5 (15,6)	0,275
Замершая беременность	6 (15,4)	2 (6,2)	0,039
Аntenатальная гибель плода	1 (2,6)	0	1,000
Преждевременные роды	8 (20,5)	7 (22,0)	0,539

Таблица 2

Характеристики миомы матки у обследованных женщин, n (%)

Характеристики	Первая группа (n = 39)	Вторая группа (n = 32)	P
Количество узлов миомы:			
• один	15 (38,4)	18 (56,3)	0,049
• два	12 (30,8)	12 (37,5)	0,088
• три и более	12 (30,8)	2 (6,2)	0,031
Тип доминантного узла миомы [13]:			
• второй	2 (5,1)	2 (6,2)	0,996
• третий–пятый	18 (46,2)	15 (46,9)	1,000
• шестой	19 (48,7)	15 (46,9)	0,996

Таблица 3

Характер перфузии в бассейне маточных артерий у женщин первой группы, $M \pm m$

Артерии	Индекс резистентности до начала терапии	Индекс резистентности по окончании терапии	P
Маточные	0,68 ± 0,18	0,77 ± 0,08	0,049
Аркуатные	0,62 ± 0,12	0,68 ± 0,08	0,523
Радиальные	0,59 ± 0,11	0,54 ± 0,11	0,049
Базальные	0,55 ± 0,16	0,52 ± 0,11	0,049
Кривые скоростей кровотока зафиксированы, n (%)	24 (61,5)	31 (79,5)	0,049
Спиральные	0,51 ± 0,11	0,52 ± 0,07	1,000
Кривые скоростей кровотока зафиксированы, n (%)	17 (43,6)	25 (64,1)	0,049

Среди женщин первой группы, у которых до начала терапии была зарегистрирована васкуляризация доминантного узла миомы по центральному и периферическому типу (n = 31), по окончании лечения аГнРГ у 77,4% наблюдалась васкуляризация лишь по периферическому типу с повышением скоростных показателей: $V_{ps} = 15,2 \pm 3,4$ см/с, $RI = 0,65 \pm 0,14$, что отражает снижение перфузии ($p < 0,05$ для обоих параметров).

Спонтанная беременность по окончании терапии аГнРГ наступила у 25 (64,1%) женщин первой группы и у 27 (84,4%) участниц второй группы на фоне назначения рутинной прегравидарной подготовки. Среднее время от момента окончания консервативного лечения миомы матки до зачатия

в первой группе составило $6,3 \pm 3,1$ месяца против $8,2 \pm 2,2$ месяца во второй ($p < 0,05$). В то же время частота репродуктивных потерь (табл. 4) у женщин, которым не проводили консервативную терапию миомы матки на пре-концепционном этапе, была статистически незначимо выше. Беременность не закончилась деторождением у 8,0% пациенток первой и у 14,8% пациенток второй группы.

Беременность завершилась своевременными родами у 84,0% женщин первой и у 63,0% второй группы. Преждевременные роды произошли в сроке менее 32 недель гестации у 7,4% участниц второй группы, в первой группе в данном сроке гестации родов не было; в сроке 33–36 недель роды произошли у 8,0% женщин первой и у 14,8% второй

Осложнения беременности у обследованных женщин, n (%)

Осложнения гестации	Первая группа (n = 25)	Вторая группа (n = 27)	P
Преждевременные роды	2 (8,0)	6 (22,2)	0,054
Самопроизвольный выкидыш	1 (4,0)	3 (11,1)	0,054
Замершая беременность	1 (4,0)	1 (3,7)	0,996

группы. Перинатальные потери отсутствовали. Случаев нарушения питания узла миомы во время беременности в нашем исследовании не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что у больных миомой матки имеют место как снижение, так и утрата фертильности. Первичное бесплодие отмечается у 18–24%, а вторичное — у 25% женщин. Беременность на фоне миомы матки осложняется угрозой прерывания в 25–31% случаев. Частота невынашивания при интрамуральном расположении узла миомы составляет 22%, а при его субмукозном расположении достигает 80% по данным литературы [1, 8].

В нашем исследовании частота вторичного бесплодия в первой и второй группах составила 23,1% и 28,1%. Отягощенный акушерский анамнез имел место у 31 (79,5%) пациентки в первой и у 18 (56,3%) во второй группе ($p < 0,05$). Репродуктивные потери в анамнезе зафиксированы у 12 (30,8%) женщин в первой группе и у 7 (21,8%) во второй. Обращает на себя внимание высокая частота замершей беременности в анамнезе (15,4%) у участниц первой группы. Вероятно, такая структура репродуктивных потерь обусловлена тем, что в первой группе преобладали пациентки с двумя узлами миомы и более (24 (61,5%) против 14 (43,8%); $p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [1, 8].

Результаты многочисленных исследований [18–21] демонстрируют высокую эффективность аГнРГ для уменьшения объема узлов миомы (на 20–70%) и объема матки (на 30–50%).

Анализ результатов нашего исследования показал, что средний объем доминантного узла снизился более чем на 25% от исходного у 66,7% пациенток ($p < 0,05$), а редукция объема доминантного узла составила в среднем 43,1%, что, бесспорно, указывает на высокую эффективность аГнРГ для консервативного лечения миомы матки и сопоставимо с данными других авторов [18–21].

В литературе разнятся сведения о характере васкуляризации узлов миомы до и после применения различных фармакологических препаратов для консервативной терапии миомы матки. По результатам исследования С. С. Chia и соавт. (2006), по окончании 4-недельного курса лечения аГнРГ характер перфузии узла миомы существенно не изменился [22]. Однако N. Kapelopoulos и соавт. (2003) сообщили о значимом повышении показателей КСК на уровне маточных артерий по окончании 3-месячного курса терапии аГнРГ, что указывает на снижение перфузии матки в целом и узла миомы в частности [23]. N. Takahashi и соавт. (2016) оценили с помощью МРТ степень регресса васкуляризации миометрия после применения аГнРГ в течение 4 месяцев в пилотном исследовании. Результаты этой работы показали уменьшение общего объема перфузии на 39% [24].

Анализ результатов нашего исследования свидетельствует, что изменение характера васкуляризации доминантного узла миомы по окончании терапии аГнРГ произошло у 77,4%

женщин ($p < 0,05$). Наличие перфузии по периферическому типу с повышением показателей КСК — прогностически благоприятный признак, указывающий на значимое снижение риска пролиферации опухоли, что в целом согласуется с результатами последних зарубежных исследований [24].

Точные сведения о частоте наступления спонтанной беременности на фоне наличия миомы матки в литературе не представлены. По данным некоторых исследований, интрамуральное расположение узла может негативно влиять на частоту наступления беременности в протоколах ЭКО (ОР = 0,684; 95%-ный ДИ: 0,587–0,796; $p < 0,001$) и частоту имплантации (ОР = 0,810; 95%-ный ДИ: 0,696–0,941; $p = 0,006$) [25]. Однозначно доказано негативное влияние миомы матки на фертильность лишь в случае субмукозно расположенного узла. В то же время установлено, что наличие миомы даже без деформации полости матки ассоциировано со снижением частоты живорождения на 18–27% (95%-ный ДИ: 4–44%) при лечении бесплодия методом ЭКО [6].

По результатам нашего исследования частота наступления спонтанной беременности после проведения терапии аГнРГ при наличии узлов миомы 2–6-го типов составила 64,1%, что может косвенно указывать на обоснованность выбора данной консервативной тактики в составе прегравидарной подготовки.

Течение беременности у пациенток с миомой часто осложняется невынашиванием, преждевременными родами и может быть сопряжено с маловесностью при рождении. Результаты метаанализа Р. С. Klatsky и соавт. (2008) показали, что наличие миомы матки ассоциировано с риском недонашивания (ОР = 1,5; 95%-ный ДИ: 1,3–1,7) [26]. Установлено также, что при интрамуральном расположении узла миомы растет риск невынашивания (ОР = 1,747; 95%-ный ДИ: 1,22–2,489; $p = 0,002$) [25].

Низкая частота репродуктивных потерь в нашем исследовании (8,0% в первой группе против 14,8% во второй) свидетельствует в пользу обоснования консервативной терапии миомы матки аГнРГ в составе прегравидарной подготовки на прекоцепционном этапе. Подтверждением правильности данной тактики служит и более низкая частота преждевременных родов у женщин первой группы. Так, на преждевременные роды в анамнезе указывали 20,5% пациенток, а после терапии аГнРГ беременность не доносили до срока лишь 8,0% женщин. В группе пациенток, не получавших аГнРГ, этот показатель остался на прежнем уровне (21,9% и 22,2% соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение агонистов ГнРГ (аГнРГ) (препарата Бусерелин-лонг) у пациенток с миомой матки в составе комплексной прегравидарной подготовки — высокоэффективный метод консервативной терапии данного гинекологического заболевания, позволяющий добиться редукции объема узла миомы и улучшения перфузии эндометрия. Эти эффекты имеют положительное значение для прогноза успешной имплантации.

После лечения миомы матки аГнРГ снижается частота репродуктивных потерь и недонашивания беременности, что

обосновывает их использование у пациенток с миомой матки и анамнезом невынашивания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Ищенко И. А., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М; 2010. 244 с. [Ishchenko I. A., Botvin M. A., Lanchinskii V. I. *Mioma матки: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie*. M.: Izdatel'skii dom Vidar-M; 2010. 244 s. (in Russian)]
- Клинические рекомендации. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 № 15-4/10/2-5805. <http://www.agmu.ru/files/миома%20протокол.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. *Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya*. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 02.10.2015 № 15-4/10/2-5805. <http://www.agmu.ru/files/миома%20протокол.pdf> (in Russian)]
- Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Лебедев В. И., Пашков В. М., Коваленко М. В. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7(4): 7–18. [Strizhakov A. N., Davydov A. I., Lebedev V. I., Pashkov V. M., Kovalenko M. V. *Mioma матки: patogenez, diagnostika, lechenie*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008; 7(4): 7–18. (in Russian)]
- Доброхотова Ю. Э., Хачатрян А. С., Ибрагимова Д. М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Ру*. 2013; 7(85, ч. I): 29–32. [Dobrokhotova Yu. E., Khachatryan A. S., Ibragimova D. M. *Mioma матки. Sovremennye voprosy patogeneza i medikamentoznoi redukcionnoi terapii*. *Doktor.Ru*. 2013; 7(85, ch. I): 29–32. (in Russian)]
- Тотчиев Г. Ф., Девятова Е. А. Миома матки: современные методы лечения. *Акушерство и гинекология. Новости Мнения Обучение*. 2016; 1(11): 47–58. [Totchiev G. F., Devyatova E. A. *Mioma матки: sovremennye metody lecheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti Mneniya Obuchenie*. 2016; 1(11): 47–58. (in Russian)]
- Purohit P., Vigneswaran K. *Fibroids and infertility*. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016; 5: 81–8.
- Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Цапиева Е. О. Медикаментозная терапия обильных менструаций: вчера и сегодня. *Доктор.Ру*. 2013; 7(85, ч. I): 33–7. [Andreeva E. N., Khamoshina M. B., Tsapieva E. O. *Medikamentoznaya terapiya obil'nykh menstruatsii: vchera i segodnya*. *Doktor.Ru*. 2013; 7(85, ch. I): 33–7. (in Russian)]
- Буянова С. Н., Юдина Н. В., Гукасян С. А. Реабилитация репродуктивной функции у женщин с миомой матки, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12(5): 67–71. [Buyanova S. N., Yudina N. V., Gukasyan S. A. *Reabilitatsiya reproduktivnoi funktsii u zhenshchin s miomoi matki, stradayushchikh бесплодием i neynashivaniem beremennosti*. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 12(5): 67–71. (in Russian)]
- Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. *Fibroid growth and medical options for treatment*. *Fertil. Steril.* 2014; 102(3): 630–9.
- Шатунова Е. П., Дахнюк С. Е. Клинический опыт консервативного лечения миомы матки. *Пробл. репродукции*. 2016; 3: 53–6. [Shatunova E. P., Dahnjuk S. E. *Klinicheskij opyt konservativnogo lecheniya miomy матки*. *Probl. reprodukcii*. 2016; 3: 53–6. (in Russian)]
- Gurusamy K. S., Vaughan J., Fraser I. S., Best L. M. J., Richards T. *Medical therapies for uterine fibroids — a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0149631.
- Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F., Bouchard P., Lemieszczuk B., Baro F. et al. *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*. *New Engl. J. Med.* 2012; 366(5): 421–32.
- Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B. C. et al. *Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate*. *Fertil. Steril.* 2014; 101(6): 1565–73.
- Девятова Е. А. Аномалии расположения и прикрепления плаценты — факторы риска недонашивания беременности, кесарева сечения и неблагоприятных перинатальных исходов. *Акушерство и гинекология. Новости Мнения Обучение*. 2016; 3(13): 17–24. [Devyatova E. A. *Anomalii raspolozheniya i prikrepleniya platsenty — faktory riska nedonashivaniya beremennosti, kesareva secheniya i neblagopriyatnykh perinatal'nykh iskhodov*. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti Mneniya Obuchenie*. 2016; 3(13): 17–24. (in Russian)]
- Munro M. G., Critchey H. O., Fraser I. S. *The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them?* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(4): 259–65.
- Озерская И. А. *Эхография в гинекологии*. М.: ВИДАР; 2013. 564 с. [Ozerskaja I. A. *Jehografija v ginekologii*. M.: VIDAR; 2013. 564 s. (in Russian)]
- 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 StatusPraesens; 2016. 80 с. [Radzinskij V. E., Pustotina O. A., Verizhnikova E. V., Dikke G. B., Ilovajskaja I. A., Kurmachjova N. A. i dr. *Pregravidarnaja podgotovka: klinicheskij protokol*. M.: Redakcija zhurnala StatusPraesens; 2016. 80 s. (in Russian)]
- Хардииков А., Клишкин А., Петров С. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов при лечении миомы матки. *Врач*. 2016; 5: 22–5. [Hardikov A., Klimkin A., Petrov S. *Agonisty gonadotropin-riлизинг-gormonov pri lechenii miomy матки*. *Vrach*. 2016; 5: 22–5. (in Russian)]
- Khan A. T., Shehmar M., Gupta J. K. *Uterine fibroids: current perspectives*. *Int. J. Womens' Health*. 2014; 6: 95–114.
- Lethaby A., Vollenhoven B., Sower M. *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD000547.
- Vilos G. A., Allaire C., Philippe-Yves Laberge Ph. Y., Leyland N. *The management of uterine leiomyomas*. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015; 37(2): 157–78.
- Chia C. C., Huang S. C., Chen S. S., Kang J. Y., Lin J. C., Lin Y. S. et al. *Ultrasonographic evaluation of the change in uterine fibroids induced by treatment with a GnRH analog*. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2006; 45(2): 124–8.
- Kanelopoulos N., Dendrinou N., Oikonomou A., Panagopoulos P., Markussis V. *Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy*. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 82(1): 41–7.
- Takahashi N., Yoshino O., Hiraike O., Maeda E., Nakamura M., Hori M. et al. *The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI*. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1907.
- Carranza-Mamane B., Havelock J., Hemmings R. *The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility*. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015; 37(3): 277–85.
- Klatsky P. C., Tran N. D., Caughey A. B., Fujimoto V. Y. *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(4): 357–66. ■

Библиографическая ссылка:

Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартанян Э. В., Петухова Н. Л., Зинченко Н. А., Михайлюкова А. С. Консервативная терапия миомы матки и спонтанная беременность у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе // *Доктор.Ру*. 2017. № 7 (136). С. 21–27.

Citation format for this article:

Devyatova E. A., Tsaturova K. A., Vartanyan E. V., Petukhova N. L., Zinchenko N. A., Mikhailukova A. S. *Conservative Treatment of Uterine Leiomyoma and Spontaneous Pregnancy in Patients with a History of Reproductive Loss*. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 21–27.



Протективный потенциал многофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у женщин позднего репродуктивного возраста

Г. Б. Дикке, М. Б. Хамошина, М. Г. Лебедева

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщить данные о протективных эффектах многофазного комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстрадиола валерат (E_2V) и диеногест (ДНГ), у женщин позднего репродуктивного возраста.

Основные положения. Проведен анализ материалов Федеральной службы государственной статистики РФ, публикаций баз Кокрейна, рекомендаций международных и отечественных профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных в открытом доступе. Показано, что репродуктивное поведение женщин старше 40 лет характеризуется низкими показателями рождаемости и недостаточными темпами снижения числа аборт по сравнению с другими возрастными группами. Применение КОК, содержащего E_2V и ДНГ, в режиме 26/2, не только является способом профилактики нежеланной беременности, но и оказывает неконтрацептивное (лечебное) действие при нарушении менструального цикла, наличии вегето-сосудистых проявлений, способствует профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза и рака различных локализаций.

Заключение. Использование КОК, содержащего E_2V и ДНГ, с динамическим режимом приема имеет высокий протективный потенциал у женщин 40 лет и старше и служит надежной защитой от нежеланной беременности.

Ключевые слова: поздний репродуктивный возраст, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диеногест.



Protective Properties of a Multiphasic Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate and Dienogest in Women of Late Reproductive Age

G. B. Dikke, M. B. Khamoshina, M. G. Lebedeva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize information about the protective effects of multiphasic combined oral contraceptives (COC) in women of late reproductive age.

Key Points: The following materials were analyzed: data provided by the Russian Federal State Statistics Service, publications from the Cochrane databases, guidelines developed by international and national professional associations, and clinical trial materials available in the public domain.

The reproductive behavior of women over the age of 40 is associated with low birth rates and a slower reduction in abortion rates compared to other age groups. A COC containing estradiol valerate and dienogest and administered in a 26/2 dosing regimen not only provides protection against unwanted pregnancy, but also produces a non-contraceptive (therapeutic) effect in women with menstrual disorders or autonomic and vascular dysfunction, and helps to prevent pelvic inflammatory disease and cancers of various sites.

Conclusion: Multiphasic COCs based on bioidentical estrogen are highly promising protective agents for women aged 40 and older and provide reliable protection against unwanted pregnancy.

Keywords: late reproductive age, combined oral contraceptives.

Общая численность населения России на 1 января 2015 г. составляла 146,3 млн человек. Доля женщин в структуре населения не превышает 54,4% (в 2012 г. — 53,8%). При этом удельный вес россиянок фертильного возраста (15–49 лет) — 24,4% (2012 г. — 27,2%), что составляет 44,8% всех женщин (2012 г. — 50,6%) [1]. Доля женщин 40–49 лет) достигает 28,2% от общего числа женщин фертильного возраста (ЖФВ).

Количество прерванных нежеланных беременностей в 2015 г. — 446 716 (2012 г. — 644 882), т. е. 12,5 (2012 г. — 17,8) на 1000 ЖФВ, или 59,8% (2012 г. — 68,9%) от общего числа аборт.

Распространенность аборт за последние 8 лет (с 2008 г. по 2015 г.) среди женщин 40–44 лет снизилась на 21% (среднегодовой темп снижения — 3%), тогда как среди

25–29-летних — на 37,7% (в среднем за год на 5,4%), а среди 15–19-летних — на 62% (в среднем на 8,9% в год) [2].

В позднем репродуктивном возрасте, когда репродуктивные планы у большинства женщин уже реализованы, показатель рождаемости резко падает по сравнению с предыдущими возрастными группами и составляет 8,3‰ среди 40–44-летних и 0,4‰ среди 45–49-летних (что суммарно ниже в 13 раз по сравнению с 25–29-летними — 112,6‰). При этом их «вклад» в статистику аборт составляет 10,9 и 1,0 на 1000 ЖФВ соответственно, что в 4 раза ниже, чем у женщин возраста наибольшей репродуктивной активности (25–29 лет — 39,0 на 1000 ЖФВ) [1].

В 44–49 лет беременность, как правило, бывает незапланированной и нежеланной, о чем говорит существенное

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

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

превышение числа абортс над числом рождений при очень низких обоих показателях — 1,0 на 1000 ЖФВ и 0,4‰ соответственно. При этом в динамике количество абортс уменьшилось лишь в 1,2 раза за 2008–2015 гг.

Как видно из приведенных данных, женщинам 40 лет и старше требуется эффективная контрацепция, чтобы избежать нежеланной беременности.

Цель обзора: обобщить данные о протективных эффектах многофазного КОК, содержащего эстрадиола валерат (E₂V) и диеногест (ДНГ), у женщин позднего репродуктивного возраста.

Проведен анализ материалов Федеральной службы государственной статистики РФ, баз Кокрейна, рекомендаций международных и отечественных профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных в открытом доступе.

Методы контрацепции, используемые женщинами 40 лет и старше. Данные по использованию средств контрацепции, полученные в ходе социологического исследования в 2012 г. в семи федеральных округах РФ (кроме Северо-Кавказского) среди жительниц 34 населенных пунктов страны [3], свидетельствуют о том, что 24% женщин 40–45 лет не пользуются никакими средствами контрацепции (среди 18–29-летних таких только 12%). Мужские презервативы применяют 32% женщин данного возраста, прерванный половой акт — 15%. Среди пользовательниц современных средств доля использующих КОК составляет 24% против 32% среди 18–29-летних.

В возрасте 40 лет и старше предпочитают внутриматочные средства с медью (Cu-ВМС) (16% против 7% среди женщин до 30 лет) и левоноргестрел-содержащие ВМС (ЛНГ-ВМС) (8% против 4% соответственно) [3]. Естественными и традиционными методами женщины 40 лет и старше также пользуются чаще по сравнению с более молодыми (моложе 39 лет) — 13% против 7% соответственно [3]. Таким образом, в старшей группе ЖФВ риск наступления нежеланной беременности и ее прерывания остается достаточно высоким, темпы снижения количества абортс существенно ниже, чем в других возрастах, а структуру используемых методов контрацепции нельзя назвать удовлетворительной.

Медико-социальные особенности женщин позднего репродуктивного возраста: реализованные репродуктивные планы, соматическая и гинекологическая отягощенность, метаболические изменения и избыточная масса тела, появление вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных симптомов. Одновременно эти женщины имеют более низкий риск заражения ИППП и ВИЧ и меньшие показатели кон-

трацептивных неудач по сравнению с молодыми женщинами из-за более низкой плодотворности (физиологического снижения фертильности), лучшего соблюдения режима применения контрацептивов, снижения частоты половых контактов, наличия не более одного полового партнера [4, 5].

Преимущества использования современных методов контрацепции перевешивают риски для большинства женщин старших возрастных групп [6].

ВОЗ, Совет по народонаселению ООН и Международная федерация гинекологов и акушеров классифицируют пролонгированные обратимые методы (Cu-ВМС, ЛНГ-ВМС, имплантаты) и стерилизацию как методы первого выбора в связи с высокими показателями эффективности [7, 8]. Они связаны с частотой «неудач» (т. е. наступлением беременности) менее 1% при практическом использовании (когда возможны ошибки в соблюдении режима) в течение первого года независимо от возраста. Однако, поскольку частота «неудач» ниже среди женщин позднего репродуктивного возраста, а медицинские риски нежелательной беременности выше по сравнению с женщинами младшего возраста, то методы короткого действия, такие как оральная контрацепция, являются приемлемыми, более того — предпочтительными благодаря неконтрацептивным эффектам у этой возрастной категории [5].

Преимущества, связанные с неконтрацептивными эффектами средств, которые могут использовать женщины позднего репродуктивного возраста, приведены в *таблице*.

Примерно за 4–6 лет до наступления последней менструации у женщин изменяется функциональная активность яичников (снижение уровня прогестерона), что может повлиять на характер менструальных кровотечений (чрезмерные и/или нерегулярные менструации). КОК восстанавливают регулярность менструального цикла [11], сокращают объем менструальной кровопотери на 43–80% [11–13], увеличивают концентрацию гемоглобина [12, 13] и предотвращают развитие гиперплазии и рака эндометрия [14].

Рандомизированные исследования с участием женщин с обильным менструальным кровотечением показали высокую эффективность КОК с динамическим режимом дозирования, содержащего E₂V/ДНГ [15, 16]. Так, при сопоставлении продолжительности и объема менструальноподобного кровотечения у 804 женщин, принимавших E₂V/ДНГ, с получавшими классический КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и левоноргестрел (ЕЕ/ЛНГ), в течение 7 циклов, было показано, что регулярные кровотечения «отмены» для каждого цикла лечения имели место у 77,7–83,2% в группе E₂V/ДНГ и у 89,5–93,8% в группе ЕЕ/ЛНГ (p < 0,01). В соответствии

Таблица

Неконтрацептивные эффекты средств контрацепции у женщин 40 лет и старше [9, 10]

Средства контрацепции	Неконтрацептивные эффекты
Внутриматочное средство с медью	Снижение риска рака эндометрия
Внутриматочная рилизинг-система с левоноргестрелом	Снижение объема менструальной кровопотери, риска рака эндометрия
Депо медроксипрогестерона ацетата	Снижение объема менструальной кровопотери, вазомоторных симптомов, риска рака эндометрия и яичников
Эстроген-содержащие оральные контрацептивы	Снижение объема менструальной кровопотери, вазомоторных симптомов, потери минеральной плотности костной ткани, риска воспалительных заболеваний органов малого таза, рака эндометрия и яичников и колоректального рака
Женская стерилизация	Снижение риска рака яичников
Презерватив	Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и их осложнений

с этим результатом об аменорее сообщило больше женщин из группы E₂V/ДНГ, чем из группы EE/ЛНГ (p < 0,01). Количество участниц, имевших хотя бы один менструальный цикл, в котором отсутствовала менструальноподобная реакция, на 7 циклов лечения — 56,9% в группе E₂V/ДНГ и 37,8% в группе EE/ЛНГ. Что касается интенсивности кровотечения «отмены», E₂V/ДНГ сократили как его продолжительность (4,1–4,7 дня против 5,0–5,2 дня), так и интенсивность. Доли женщин с межменструальными кровотечениями были сопоставимы в группах исследования (14% для E₂V/ДНГ и 12% для EE/ЛНГ), в основном они характерны для первого месяца лечения. В обеих группах наблюдалось по 75% таких случаев, которые были определены как мажущие кровянистые выделения или скудное кровотечение. Количество дней с ними оказалось меньше в группе E₂V/ДНГ, как в первые 3 месяца, так и в последующем [17].

Использование КОК в целях коррекции менструального цикла и объема кровопотери поддерживается в зарубежных и отечественных руководствах по клинической практике [18–20]. Отечественные клинические рекомендации [20] содержат информацию о необходимости использования у женщин позднего репродуктивного возраста только КОК с эстрогенами, биоидентичными эндогенным. Юридическим основанием для применения КОК в целях коррекции менструальных нарушений является инструкция по медицинскому применению препарата. Такое показание в инструкции, как лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии, имеется пока только у одного препарата — у КОК, содержащего E₂V/ДНГ, с динамическим режимом дозирования и укороченным безгормональным интервалом (26/2) [21].

Дополнительный «бонус» к терапии нарушений менструального цикла при использовании КОК — эффективное купирование вазомоторных симптомов [22]. Хотя количество данных ограничено, исследование А. Linton и соавт. показало, что у 90% женщин состояние улучшается по сравнению с 40% на фоне плацебо [23]. Причем у женщин, которые принимают КОК в режиме 21/7, симптомы могут возобновляться в дни, свободные от приема гормональных таблеток, в отличие от режима 26/2 либо пролонгированных (непрерывного или гибкого) режимов [22].

В 1980 г. опубликована обзорная работа по 10 исследованиям, на основании которых сделан вывод, что КОК оказывают профилактическое действие в отношении ВЗОМТ [24]. Выяснилось, что КОК более эффективны для предотвращения ВЗОМТ по сравнению с отсутствием контрацепции (ОР = 0,17) и с барьерными методами (ОР = 0,24) [24]. В дальнейшем многоцентровое исследование, выполненное Р. Wølner-Hanssen и соавт., продемонстрировало, что прием КОК снижает риск ВЗОМТ даже при наличии хламидийной инфекции (ОР = 0,22) [25]. Другие авторы

также отмечают снижение риска ВЗОМТ на 50–76% на фоне приема КОК [26].

Систематический обзор показал возможное преимущество КОК в предотвращении снижения минеральной плотности костной ткани [27]. Использование КОК у женщин в пременопаузе уменьшает деминерализацию костей и может увеличить минеральную плотность костной ткани даже при дозе 20 мкг EE. Было показано снижение риска переломов у женщин в постменопаузе, которые ранее использовали КОК, по сравнению с не принимавшими их [26].

Женщины, применявшие КОК, имеют более низкий риск развития рака эндометрия, чем те, кто не пользовался ими [14, 28]. Метаанализ свидетельствует, что чем дольше женщина принимает КОК, тем ниже риск рака эндометрия: на 56% после 4 лет использования, на 67% — после 8 лет и на 72% — после 12 лет [28]. Защитный эффект продолжается до 15–20 лет после прекращения приема таблеток [29].

Метаанализ 45 исследований продемонстрировал снижение ОР рака яичников среди пользовательниц КОК, который составил 0,73 (95%-ный ДИ: 0,70–0,76) [30]. ОР уменьшался на 20% в течение каждые 5 лет применения, и защитный эффект еще присутствовал через 30 лет после прекращения приема КОК [30]. Другие исследования подтвердили снижение риска от 40% до 50% [31].

Кроме того, данные метаанализа свидетельствуют об уменьшении на 18% риска развития колоректального рака среди женщин, которые когда-либо использовали КОК, по сравнению с теми, кто их не принимал (ОР = 0,81; 95%-ный ДИ: 0,72–0,92) [32].

Эстроген-содержащие средства следует применять с осторожностью женщинам 40 лет и старше при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Тем не менее, поскольку риск венозных и артериальных тромбозов у пользовательниц КОК ниже, чем во время беременности, такие препараты не имеют верхнего возрастного предела для использования [33].

Стремление минимизировать побочные эффекты КОК, в том числе риск венозной тромбоземболии, и сохранить адекватный контроль цикла способствовало созданию новых препаратов на основе натуральных гормонов.

Ярко выраженное действие ДНГ на эндометрий сделало его подходящим прогестином для использования в контрацептивных таблетках, содержащих E₂V. Комбинация ДНГ с E₂V используется в препарате Клайра® в режиме динамического дозирования с уменьшением (step down) эстрогенного компонента и увеличением (step up) прогестинного (рис.) [21, 34].

Схема предусматривает постепенное уменьшение эстрогенного компонента при повышении дозы прогестина с последующим коротким интервалом без гормонов (2 дня). Основное обоснование такого режима — начальное

Рис. Динамический режим дозирования комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест [34]

День цикла																															
1	2	3								8																		25		27	28
эстрадиола валерат 3 мг	эстрадиола валерат 2 мг																								эстрадиола валерат 1 мг		Плацебо				
		диеногест 2 мг						диеногест 3 мг																							

преобладание эстрогенов в первой половине цикла, предназначенное для подготовки эндометрия к прогестинной активности. Биологический эффект E₂V в дозе 2 мг/сут соответствует эффекту 20 мкг EE на уровне как гипоталамо-гипофизарной оси, так и эндометрия. Затем возрастающие дозы ДНГ обеспечивают стабильность стромы эндометрия и отсутствие гиперпластических или атипических изменений, показанное при биопсии эндометрия у женщин, принимавших E₂V/ДНГ; напротив, у 80% результатом было получение атрофированного эндометрия [34]. Этот эффект лежит в основе лечения эндометриоза (2 мг ДНГ) [35]. При приеме даже высокой дозы ДНГ 20 мг/сут (она использовалась только в научных исследованиях и для клинического применения не зарегистрирована) в течение 24 недель не отмечено клинически значимого воздействия на липидный метаболизм, печеночные энзимы, гемостатические параметры и гормоны щитовидной железы, что является надежным свидетельством безопасности ДНГ [36].

Клиническую эффективность E₂V/ДНГ продемонстрировал метаанализ 56 статей, в котором был установлен индекс Перля от 0,73 до 1,27 (без коррекции) и от 0,34 до 0,72 (с коррекцией на «неудачу» метода, то есть отсутствие эффекта от приема КОК с указанным составом) [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. База данных: Демография. Численность и состав населения. 2017. <http://www.gks.ru/>. [Federal'naya sluzhba gos. statistiki. Baza dannykh: Demografiya. Chislennost' i sostav naseleniya. 2017. <http://www.gks.ru/>. (in Russian)]
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник статистических материалов. М.; 2016. 167 с. [Osnovnyye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii. Sbornik statisticheskikh materialov. M.; 2016. 167 s. (in Russian)]
3. Дикке Г. Б., Ерофеева Л. В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13(5): 63–71. [Dikke G. B., Yerofeyeva L. V. Sovremennyye osobennosti natsional'noy kontratsptsii: informirovannost', primeneniye i effektivnost'. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 1(5): 63–71. (in Russian)].
4. IsHak W. W., ed. *Textbook of clinical sexual medicine*. Cham, Switzerland: Springer; 2017. 636 p.
5. Trussell J., Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher R. A., Trussell J., Nelson A. L., Cates W. Jr., Kowal D., Policar M. S., eds. *Contraceptive technology*. 20th ed. Valley Stream (NY): Ardent Media Inc.; 2011: 45–74.
6. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Switzerland: WHO; 2015. 169 p.
7. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization. *Family planning: a global handbook for providers*. Geneva (Switzerland): WHO; 2011. 388 p.
8. *Bellagio consensus: recommendations for action to increase access to highly effective, long-acting, reversible contraception*. The United Nations Population Council and the International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO). Bellagio (Italy). July, 2012. The Population Council, Inc.; 2012. 4 p.
9. Allen R. H., Cwiak C. A., Kaunitz A. M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013; 185(7): 565–73.
10. CDC. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease: Guidelines for Prevention and Management*. 2015. <https://www.cdc.gov/>.
11. Marjoribanks J., Lethaby A., Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 1: CD003855.

Последующая работа, представляющая собой объединенный анализ трех исследований, проведенных в Северной Америке и Европе с участием 2266 женщин, подтвердила высокую контрацептивную эффективность E₂V/ДНГ, аналогичную таковой у комбинации EE/ЛНГ (20 мкг/100 мкг) [38].

Таким образом, препарат, содержащий комбинацию E₂V и ДНГ, представляет собой надежный КОК, который обеспечивает приемлемый контроль цикла и протективные эффекты.

КОК и другие гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, можно применять до 50 лет или дольше (до 55 лет), если нет факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Затем можно перейти на любой негормональный метод и прекратить прием после года аменореи. Согласно рекомендациям ВОЗ, контрацепция рекомендуется женщинам вплоть до менопаузы и отсутствия менструации в течение 1 года в возрасте старше 50 лет и в течение 2 лет для женщин моложе 50 лет [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, в динамическом режиме имеет высокий протективный потенциал у женщин 40 лет и старше и служит надежной защитой от нежеланной беременности.

12. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. Drug. Saf.* 2014; 5(5): 201–13.
13. Prior J. C. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment — progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis. Obgyn*. 2011; 3(2): 109–20.
14. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014; 5(5): 201–13.
15. Jensen J. T., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Fraser I. S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(4): 777–87.
16. Abu Hashim H., Alsherbini W., Bazeed M. Contraceptive vaginal ring treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial with norethisterone. *Contraception*. 2012; 85(3): 246–52.
17. Saxena R. An Evidence-based clinical textbook in obstetrics & gynecology for MRCOG-2. Jaupree brothers medical publishers Ltd.; 2017. 869 p. 18. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Heavy menstrual bleeding [NICE clinical guideline 44]. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2016. <https://www.nice.org.uk/>.
19. Carey M. S., Allen R. H. Non-contraceptive uses and benefits of combined oral contraception. *TOC*. 2012; 14(4): 223–8.
20. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 49 с. [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhraneniye zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 49 s. (in Russian)]
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Клайра. Энциклопедия РЛС. 2016. <https://www.rlsnet.ru/>. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Klayra. Encyclopedia RLS. 2016. <https://www.rlsnet.ru/>. (in Russian)]
22. Graziottin A. "The shorter, the better": a review of the evidence for a shorter contraception hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2015; 20: 1–13.
23. Linton A., Golobof A., Shulman L. P. Contraception for the perimenopausal woman. *Climacteric*. 2016; 19(6): 526–34.
24. Senanayake P., Kramer D. G. Contraception and the etiology of pelvic inflammatory disease: new perspectives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; 138(2): 852–60.
25. Wølner-Hanssen P., Eschenbach D. A., Paavonen J., Kiviat N., Stevens C. E., Critchlow C. et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA*. 1990; 263(1): 54–9.

26. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 11(1): 41–7.
27. Nappi C., Bifulco G., Tommaselli G. A., Gargano V., Di Carlo C. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception.* 2012; 86(6): 606–21.
28. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.* *JAMA.* 1987; 257(6): 796–800.
29. Goldman M. B., Troisi R., Rexrode K. M., eds. *Women and Health.* 2nd ed. Academic Press; 2013. 1632 p.
30. Havrilesky L. J., Moorman P. G., Lowery W. J., Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P. et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(1): 139–47.
31. Koushik A., Grundy A., Abrahamowicz M., Arseneau J., Gilbert L., Gottlieb W. H., Lacaille J. et al. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control.* 2017; 28(5): 393–403.
32. Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P., Havrilesky L. J., Moorman P. G., Lowery W. J. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22(11): 1931–43.
33. US Centers for Disease Control and Prevention. *US medical eligibility criteria for contraceptive use. Recommendations and reports.* *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2016; 65(RR3): 1–103.
34. Fraser I. S., Parke S., Mellinger U., Machlitt A., Serrani M., Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2011; 16(4): 258–69.
35. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*; 2012. 16 с. [Levakov S. A., Khamoshina M. B. Endometrioz: mirovoy proryv v medikamentoznom lechenii. M.: Redaktsiya zhurnala *StatusPraesens*; 2012. 16 s. (in Russian)]
36. Schindler A. E., Henkel A., Moore C., Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282(5): 507–14.
37. Borgelt L. M., Martell C. W. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Cl. Therap.* 2012; 34(1): 37–55.
38. Nelson A., Parke S., Makalova D., Serrani M., Palacios S., Mellinger U. Efficacy and bleeding profile of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest: a pooled analysis of three studies conducted in North America and Europe. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013; 18(4): 264–73. ■

Библиографическая ссылка:

Дикке Г. Б., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г. Протективный потенциал многофазного комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, у женщин позднего репродуктивного возраста // *Доктор.Ру.* 2017. № 7 (136). С. 28–32.

Citation format for this article:

Dikke G. B., Khamoshina M. B., Lebedeva M. G. Protective Properties of a Multiphasic Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate and Dienogest in Women of Late Reproductive Age. *Doctor.Ru.* 2017; 7(136): 28–32.



Возможности прогнозирования преэклампсии в первой половине беременности

О. Ю. Иванова¹, Н. А. Пономарева¹, М. Г. Газазян¹, О. А. Великорецкая²

¹ Курский государственный медицинский университет

² Городская больница № 4 «Липецк-Мед»

Цель исследования: определение объективных прогностических критериев преэклампсии (ПЭ) в первой половине беременности.

Материалы и методы. Проведено комплексное динамическое обследование 209 женщин, имевших одноплодную беременность и родивших живых доношенных детей. Ретроспективно в зависимости от исходов беременности и родов были сформированы две группы. В контрольную группу вошли 84 женщины с неосложненным течением беременности и родов, в основную — 125 пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ. У всех участниц определяли уровни PAPP-A, β-ХГЧ, ПАМГ-1, делали эхокардиографическое исследование центральной материнской гемодинамики, оценивали вазодилатирующую функцию эндотелия.

Результаты. Прогностическим маркером ПЭ служит сочетание признаков недостаточной инвазии трофобласта с дезадаптационными изменениями центральной гемодинамики и нарушением сосудодвигательной функции эндотелия.

Заключение. Прирост минутного объема (МО) у беременных к сроку 17–20 недель более 13–14%, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) более чем на 10–11%, увеличение функциональной активности эндотелия на 4% и более, позволяет прогнозировать неосложненное течение беременности (без проявлений ПЭ). Наличие в конце первой половины беременности прироста МО не более чем 10%, снижения ОПСС не более 7% и уменьшения или незначительного увеличения функциональной активности эндотелия (менее чем на 4%), позволяет прогнозировать возникновение ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, доклиническая диагностика, прогностические маркеры.

Predicting Pre-Eclampsia in the First Half of Pregnancy

O. Yu. Ivanova¹, N. A. Ponomareva¹, M. G. Gazazyan¹, O. A. Velikoretskaya²

¹ Kursk State Medical University

² Lipetsk-Med — City Hospital No. 4

Study Objective: To identify objective prognostic criteria for pre-eclampsia (PE) in the first half of pregnancy.

Materials and Methods: Two hundred and nine patients who later gave birth to live, full-term babies after a singleton pregnancy underwent periodic comprehensive examinations during pregnancy. They were divided retrospectively into two groups, based on pregnancy and delivery outcomes. The control group consisted of 84 patients without complications during pregnancy, labor or delivery. The main group was composed of 125 pregnant women with moderate or severe PE. The following tests and investigations were performed on all participants: measurements of PAPP-A, β-HCG, and PAMG-1 levels, echocardiography of maternal central hemodynamics, and assessment of endothelium-dependent vasodilation.

Study Results: A combination of signs suggestive of incomplete trophoblast invasion, changes in central hemodynamics indicating maladaptation, and disturbed endothelial vasomotor function is a prognostic marker for PE.

Conclusion: If, by weeks 17-20 of gestation, minute volume (MV) increases in excess of 13-14%, peripheral vascular resistance (PVR) decreases by more than 10-11%, and endothelial function improves by at least 4%, this predicts that the pregnancy will proceed without complications (without PE). If the increase in MV is less than 10%, the decrease in PVR does not exceed 7%, and endothelial function worsens or only slightly (by less than 4%) improves by the end of the first half of pregnancy, this predicts that PE will develop.

Keywords: pre-eclampsia, preclinical diagnosis, prognostic markers.

Преэклампсия (ПЭ) является жизненно опасным мульти-системным заболеванием со сложными этиологическими и патогенетическими компонентами. Причинами ПЭ считают иммунологические и воспалительные изменения, происходящие в процессе плацентации. Плацентарная ишемия, обусловленная недостаточной инвазией трофобласта в стенки спиральных артерий, способна привести к раннему началу и более тяжелому течению ПЭ (ранняя ПЭ), в то время как экстрагенитальные заболевания матери могут спровоцировать позднее появление клинических проявлений.

Патологическая плацентация, обусловленная дисбалансом про- и антиангиогенных факторов, приводит к недостаточной трансформации спиральных артерий и плацентарной ишемии [1–4]. Уменьшение плацентарной перфузии, в свою очередь, вызывает высвобождение в кровоток матери повреждающих факторов (продуктов ПОЛ, провоспалительных

цитоклинов, антиангиогенных факторов, обломков апоптоза трофобласта), что способствует развитию воспалительного ответа и оксидантного стресса.

Прогрессирование беременности в таких условиях создает предпосылки для вазоконстрикторных реакций со стороны эндотелия, неадекватной перфузии многих органов и систем, увеличению тромбогенного потенциала [1, 4–6]. При поздней ПЭ существовавшие ранее АГ, метаболические нарушения, а также аутоиммунные состояния приводят к сверхактивной воспалительной реакции при «нормальной» плацентации.

Сложность патогенетических процессов обуславливает неэффективность лечения и неблагоприятные исходы для матери и плода, что делает проблему прогнозирования и своевременной диагностики ПЭ особенно актуальной. Разработка точных и легко воспроизводимых предикторов

Великорецкая Ольга Александровна — заведующая женской консультацией ГУЗ «ГБ № 4 "Липецк-Мед"». 398006, г. Липецк, ул. Коммунистическая, д. 24. E-mail: v.olyatama@mail.ru

Газазян Марина Григорьевна — д. м. н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3А. E-mail: oml4@rambler.ru

Иванова Оксана Юрьевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3А. E-mail: ivanova1@mail.ru

Пonomарева Надежда Анатольевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3А. E-mail: ivanova1@mail.ru



ПЭ позволяет своевременно выделить группу риска и провести целенаправленные профилактические мероприятия.

Целью исследования явилось определение объективных прогностических критериев ПЭ в первой половине беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2012–2016 гг. в ОБУЗ «Курский городской клинический родильный дом» (главный врач — Ильченко К. Н.) проведено комплексное динамическое обследование 209 пациенток (18–43 года), имевших одноплодную беременность и родивших живых доношенных детей. В исследование не включали женщин с многоплодной беременностью, пороками сердца, СД 1 типа и после ЭКО. Ретроспективно в зависимости от исходов беременности и родов были сформированы две группы. В контрольную группу вошли 84 женщины с неосложненным течением беременности и родов, в основную — 125 беременных с умеренной и тяжелой ПЭ. Степень тяжести ПЭ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2015 г. [7].

Всем пациенткам проведено 2-кратное комплексное обследование в первой половине беременности, совпадавшее по времени с периодами завершения первой и второй волн инвазии трофобласта (11–13 и 17–20 недель), включавшее общепринятое акушерское обследование, эхокардиографическое исследование центральной материнской гемодинамики с учетом параметров ударного (УО) и минутного (МО) объемов, ударного (УИ) и сердечного (СИ) индексов, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), ЧСС, АД с последующим вычислением типов центральной гемодинамики (эу-, гипер- или гипокинетический тип).

Функцию эндотелия определяли по степени выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) матери после проведения манжеточной пробы с реактивной гиперемией [8] ультразвуковым прибором Aloka SSD 1700 (Япония). Значения показателя вазодилатирующей функции эндотелия, полученные на сроке 11–13 недель, расценивали как исходные (функция эндотелия исходная), на сроке 17–20 недель — как конечные (функция эндотелия конечная). По результатам двух исследований проводили оценку прироста вазодилатирующей функции эндотелия в динамике первой половины беременности (ФЭ = ФЭК – ФЭИ) (патент на изобретение № 2485894) [9]. Кроме того, на сроке 11–13 недель измеряли содержание сывороточных маркеров беременности — PAPP-A, β-ХГЧ, ПАМГ-1.

Статистическую обработку результатов производили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы корреляционного анализа (коэффициент Спирмена). Достоверность различия для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения прогностической значимости изучаемых параметров проводили однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорционального риска Кокса; в многофакторный регрессионный анализ были включены факторы, которые статистически значимо (или на грани статистической значимости) влияли на развитие ПЭ. Достоверным считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что более половины обследованных (63,6%) были в возрасте от 23 до 35 лет. При анализе течения предыдущих беременностей и родов выявлено, что ранее клинические проявления ПЭ имели 5,9% пациенток из контрольной и 23,2% из основной группы ($p > 0,05$).

У беременных с ПЭ достоверно чаще ($p \leq 0,05$) отмечались экстрагенитальные заболевания: сердечно-сосудистые, воспалительные заболевания мочеполовых органов, нарушения обмена веществ (E70–E90). Повышенное кровяное давление при отсутствии диагноза гипертензии (R03.0) диагностировали у 34,4%, гипертоническую болезнь — у 11,2% женщин. Хронический пиелонефрит в анамнезе имели 20,0% участниц основной группы.

У беременных с ПЭ хронические воспалительные заболевания матки и придатков с частыми обострениями регистрировали значительно чаще, чем в контрольной группе, — 24% против 6% ($p < 0,05$). Практически каждая пятая женщина с ПЭ имела эндокринные заболевания (синдром поликистозных яичников, гипофункцию щитовидной железы, гиперпролактинемия). Метаболический синдром и алиментарное ожирение диагностированы у 14,4% участниц основной группы.

Течение первой половины настоящей беременности у пациенток с ПЭ характеризовалось симптомами угрожающего раннего выкидыша (60,0%), отслойки хориона (43,2%), а также рецидивирующей угрозы прерывания в течение всей беременности (33,6%). Сочетание относительного многоводия с наличием эхо-позитивных включений в амниотической жидкости, которое интерпретировали как ультразвуковые симптомы амнионита, было выявлено у 36,8% женщин с ПЭ и 19,0% беременных контрольной группы. Ультразвуковые и доплерометрические признаки плацентарной недостаточности наблюдали у 48,8% пациентки с ПЭ.

У беременных с умеренной ПЭ отеки нижних конечностей впервые были зафиксированы на сроке 28–31 неделя с последующим присоединением гипертензии через 2–3 недели. При тяжелой ПЭ клинические симптомы регистрировали раньше на 2–4 недели, при этом сначала повышалось АД, затем присоединялись отечный синдром и протеинурия. Оперативное родоразрешение по показаниям со стороны плода или матери было проведено у 68,0% беременных, из которых у 12,0% имелись признаки тяжелой ПЭ.

Средняя масса тела плода у матери с ПЭ составила 2874 ± 294 г, оценка по шкале Апгар при рождении — $5,6 \pm 2,6$ балла, они были ниже по сравнению с контрольной группой (3357 ± 310 г и $8,3 \pm 0,4$ балла). В раннем неонатальном периоде гипоксически-ишемические повреждения диагностированы у 51,2% новорожденных основной группы.

Проведенный однофакторный и многофакторный регрессионный анализ не выявил прогностическую значимость анамнестических данных, наличия экстрагенитальных заболеваний и особенностей течения предыдущих беременностей для прогнозирования ПЭ.

Оценка функциональной активности основных элементов плодного яйца и децидуальной ткани показала, что у пациенток с ПЭ концентрации PAPP-A и β-ХГЧ были ниже ($0,89 \pm 0,19$ MOM против $1,49 \pm 0,15$ MOM и $0,87 \pm 0,31$ против $1,69 \pm 0,21$ MOM соответственно), а уровень ПАМГ-1 выше ($23,1 \pm 4,2$ нг/мл против $12,6 \pm 3,4$ нг/мл), чем в контрольной группе (для всех параметров $p \leq 0,05$).

Анализ исходных типов центральной гемодинамики показал, что при развитии ПЭ частота встречаемости гипокинетического (21,4%) была вдвое, а гиперкинетического (39,3%)

типа втрое выше в сравнении с таковой в контрольной группе (для обоих показателей $p < 0,05$).

Динамика УИ и СИ в обеих группах не отражала характер гестационных преобразований, так как в большей степени зависела от колебаний массы тела пациентки в этот период беременности.

Анализ изменения эхокардиографических показателей в контрольной группе в период с 11–13 до 17–20 недель выявил значимое повышение УО и МО, а также существенное снижение ОПСС (табл., рис. 1). У беременных с ПЭ к 17–20 неделям прирост УО и МО составил менее 10%, (см. табл., рис. 1), ОПСС незначительно снизилось.

Изменения функции эндотелия показали, что при неосложненной беременности на сроке 11–13 недель после проведения манжеточной пробы диаметр ПА увеличился с 3,5 мм до 4,3 мм (в среднем на 18–24%), скорость кровотока возросла на 11–13% (см. табл.). На сроке беременности 17–20 недель после компрессионной пробы расширение диаметра ПА стало более выраженным (на 25–26%) с параллельным увеличением скорости кровотока. Общий рост функциональной активности эндотелия за период динамического наблюдения (с 11 до 20 недель) в контрольной группе составил $4,7 \pm 0,4\%$ (рис. 2).

Оценка вазодилатирующей функции эндотелия на сроке гестации 11–13 недель у пациенток с ПЭ не выявила различий с контрольной группой ($p > 0,05$). После манжеточной пробы диаметр ПА увеличился на 18–22%, скорость кровотока — на 12–14%. Значительные отличия функциональной активности эндотелия от таковых в контрольной группе выделены на сроке 17–20 недель. После манжеточной пробы диаметр ПА изменялся незначительно — с 33 мм до 37 мм (не более чем на 11–12%), скорость кровотока увеличилась примерно на 9–10% (см. табл.).

Следует отметить, что выявленная реакция сосудов в ответ на компрессионную пробу была разнонаправленной. В основной группе 28,8% женщин имели адекватную реакцию на пробу в виде увеличения диаметра ПА, у 40,0% не выявлено изменения диаметра сосуда в динамике, а у 31,2% отмечена парадоксальная реакция в виде уменьшения диаметра ПА после компрессионной пробы. Общий прирост вазодилатирующей активности эндотелия на протяжении первой половины гестации составил $3,2 \pm 0,2\%$ ($p \leq 0,05$) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют реальные возможности профилактики и лечения ПЭ, поэтому раннее выявление беременных с повышенным риском развития этого осложнения может способствовать улучшению исходов беременности [10].

Рис. 1. Изменение показателей центральной материнской гемодинамики на протяжении первой половины беременности в группах исследования, %

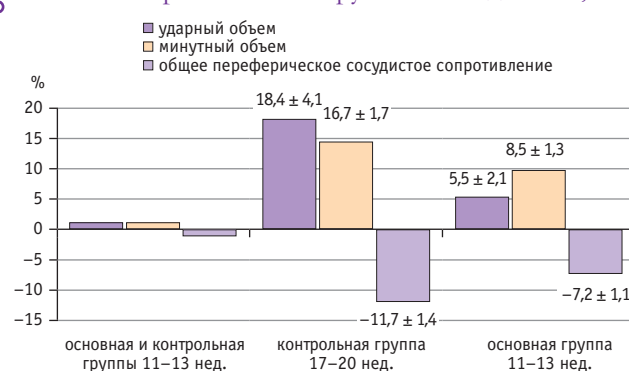
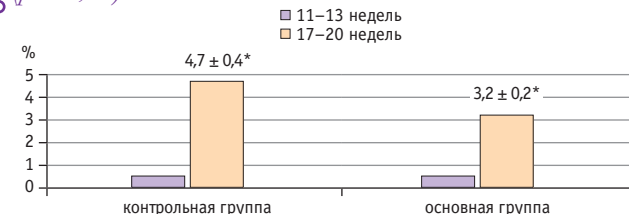


Рис. 2. Гестационные изменения вазодилатирующей функции эндотелия в группах исследования * Отличия от показателей 11–13 недель достоверны ($p < 0,05$)



Проведенный анализ анамнестических данных и результатов объективного исследования на ранних сроках гестации (10–13 нед.) показал, что ни один отдельно рассматриваемый параметр или сочетание нескольких параметров нельзя считать прогностическими предикторами ПЭ из-за их низкой прогностической значимости. Вместе с тем существует прямая корреляционная зависимость между заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, СД, хроническими воспалительными заболеваниями и плацентозависимыми осложнениями беременности, ассоциированными с плацентарными нарушениями.

В патогенетическом аспекте заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются выраженными изменениями материнской гемодинамики и микроциркуляции, проявляющимися преимущественно артериолоспазмом и гиповолемией, что создает благоприятный преморбидный фон для развития ПЭ. Соматические заболевания воспалительного генеза (хронические бронхиты, тонзиллиты, пиелонефриты), безусловно, повышали риск неблагоприятного влияния

Таблица

Показатели центральной материнской гемодинамики и вазодилатирующей функции эндотелия у обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	11–13 нед.	17–20 нед.	11–13 нед.	17–20 нед.
Ударный объем, мл	$65,8 \pm 8,7$	$69,4 \pm 8,9$	$64,5 \pm 3,9$	$76,4 \pm 6,2^*$
Минутный объем, л/мин	$4,7 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,6^*$
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин. с. см ⁻⁵	$1105,2 \pm 57,1$	$1025,6 \pm 49,4$	$1131,0 \pm 68,6$	$998,3 \pm 56,4^*$
Изменение диаметра плечевой артерии после пробы, %	$19,5 \pm 0,4$	$12,1 \pm 0,8^*$	$18,7 \pm 0,6$	$22,9 \pm 0,5^*$
Изменение скорости кровотока в плечевой артерии после пробы, %	$12,5 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,6^*$	$12,6 \pm 0,4$	$15,2 \pm 0,2$

* Отличия от показателей 11–13 недель достоверны ($p < 0,05$).

инфекционных агентов, как бактериальных, так и вирусных, на становление и развитие материнско-плодово-плацентарного комплекса. Токсичные вещества могут вызывать различные эффекты и реакции как на уровне клеточных структур, так и на межсистемном и межорганном уровнях (активацию калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза и др.) [1]. В итоге такие изменения приводят к нарушению сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, к гиповолемии, тромбозам и т. д. Сопутствующая гипоксия вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных и вазоактивных свойств, выделением медиаторов (эндотелина, серотонина, циркулирующего фактора эклампсии, тромбоксана), играющих ключевую роль в регуляции гемостаза и сосудистого тонуса.

Согласно современной теории развития ПЭ, развитие этого заболевания разделяют на две стадии: первую — плацентарную, бессимптомно протекающую на ранних сроках гестации, и вторую — материнскую, манифестирующую клиническими симптомами во второй половине беременности. Первая стадия возникает вследствие иммунной дезадаптации организма матери в ответ на влияние различных агентов плодного яйца с ранних сроков беременности и проявляется недостаточностью инвазии трофобласта в спиральные артерии. Это ведет к формированию первичной плацентарной недостаточности, нарушению плацентарной перфузии, гипоксии, усилению апоптоза и некрозу плацентарной ткани.

Степень выраженности негативных процессов в трофобласте оказывает влияние на развитие всех эмбриональных и экстраэмбриональных структур плодного яйца, что отражается на уровне экспрессии белков беременности, факторов роста, гормонов и других биологически активных веществ [2, 11, 12]. В своем исследовании мы проанализировали взаимосвязь изменения концентраций β -ХГЧ и белков беременности ПАМГ-1, PAPP-A у пациенток с ПЭ и при физиологически протекающей беременности. При ПЭ было отмечено значительное снижение уровней β -ХГЧ и PAPP-A относительно нормативных значений (0,8–1,0 MOM) и увеличение в 1,8–2 раза содержания ПАМГ-1, что указывает на патологическое течение первой волны инвазии трофобласта и нарушение формирования ранней плаценты.

Было также отмечено, что во всех случаях манифестирования ранней ПЭ уровни PAPP-A и β -ХГЧ были достоверно ниже 0,8 MOM, а концентрация ПАМГ-1 превышала 18 нг/мл. У беременных с поздней ПЭ четкой взаимосвязи результатов первого биохимического скрининга с особенностями течения беременности не найдено. Поэтому использовать уровни гормона β -ХГЧ и белков беременности для прогнозирования всех вариантов ПЭ нецелесообразно.

Развитие второй (материнской) стадии ПЭ связывают с гипоксией плаценты, нарушением ее перфузии, сформировавшейся на ранних сроках гестации. Клинические проявления ПЭ во второй половине беременности появляются тогда, когда развивается дисфункция эндотелия, нарушается микро- и макроциркуляция, происходит активация воспалительных реакций в материнском организме [13]. Следует отметить, что наличие выраженной первичной плацентарной недостаточности не всегда приводит к развитию ПЭ, а может закончиться преждевременными родами, а также задержкой роста плода [2, 5, 12]. Становится понятным, что только сочетание нарушения плацентарного кровотока с генетическими, экологическими, конституциональными особенностями

матери, наличием у нее предрасполагающих факторов к сердечно-сосудистым заболеваниям, эндотелиальной дисфункции может привести к ПЭ.

Соответственно, поиск объективных прогностических критериев неосложненного или осложненного течения беременности следует проводить с учетом выраженности гестационных изменений сердечно-сосудистой системы матери в соответствии с особенностями функционирования фетоплацентарного комплекса. Учитывая то, что клинические проявления ПЭ возникают после 20 недель беременности, мы провели оценку гестационных изменений центральной гемодинамики матери на протяжении второй волны инвазии трофобласта (в период с 11–13 до 17–20 недели).

В результате исследования установлено, что при неосложненной беременности происходит адекватная адаптационная перестройка материнской гемодинамики, направленная на удовлетворение постоянно возрастающих потребностей растущего плода. На протяжении второй волны инвазии трофобласта величины УО и МО возрастают примерно на 17–19% при одновременном снижении ОПСС на 11,7% и стабильных показателях систолического и диастолического АД.

У беременных с ПЭ выявлено нарушение гестационной адаптации материнской гемодинамики. Отмечено, что в период с 11–13 по 17–20 недель прирост объемных показателей работы сердца составил менее 10%, а ОПСС снизилось менее чем на 7%. Эти параметры могут служить прогностическими критериями дезадаптации гестационной гемодинамической перестройки сердечно-сосудистой системы матери и возможного развития ПЭ.

Низкий гестационный прирост УО и МО в начале беременности способен привести к гиповолемии, уменьшению маточно-плацентарного кровотока, нарушению периферической микроциркуляции, микроструктуры и функции плаценты. Прогрессирование беременности в таких условиях является одним из факторов риска нарушения плацентарной перфузии и формирования плацентарной недостаточности, задержки роста и гипоксии плода, что ведет к росту количества новорожденных с перинатальными ишемическими гипоксическими повреждениями.

Изучение эндотелий-зависимой вазодилатации показало, что имеется прямая взаимосвязь между развитием ПЭ и выраженностью нарушений функции эндотелия. Установлено, что при физиологическом течении беременности активизация функции эндотелия к периоду завершения второй волны инвазии трофобласта составляет более 4%. Увеличение вазодилатирующей функции эндотелия в первой половине беременности характеризует адаптационные изменения материнской гемодинамики и соответствует гестационной норме.

Прогностическими критериями дезадаптации гемодинамических процессов и проявлениями дисфункции эндотелия к сроку 17–20 недель следует считать парадоксальный сосудистый ответ, проявляющийся вазоконстрикторными реакциями сосудистой стенки на проведение компрессионной пробы, а также низкий суммарный прирост вазодилатирующей функции эндотелия (менее 4%). Описанные реакции могут подтверждать наличие эндотелиальной дисфункции и совпадают с концепцией патогенеза ПЭ как проявления генерализованного эндотелиоза [9, 14]. Согласно этой теории, патологическая плацентация с формированием сниженной плацентарной перфузии стимулирует выброс в кровь ряда субстанций, активирующих или повреждающих клетки эндотелия сосудов матери.

Разбалансировка вазорегуляторных систем пациенток с ПЭ в сочетании с низким сердечным выбросом и высоким периферическим сосудистым сопротивлением способствует формированию гипертензивно-гиподинамической диссоциации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с современным взглядом на патогенез преэклампсии (ПЭ) на ранних сроках гестации можно выделить группу риска развития плацентозависимых осложнений, в первую очередь первичной плацентарной недостаточности. Критериями для выделения групп риска следует считать наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронических воспалительных заболеваний, метаболических нарушений, указание на ПЭ в предыдущих беременностях, осложненное течение первого триместра настоящей беременности, а также объективные данные первого биохимического скрининга.

При уровнях PAPP-A и β-ХГЧ менее 0,8 MOM, содержания ПАМГ-1 более 18 нг/мл беременным нужно рекомендо-

вать дополнительные исследования, позволяющие оценить гестационную перестройку материнской гемодинамики на протяжении второй волны инвазии трофобласта. С этой целью необходимо двукратное обследование пациенток на сроках 11–13 и 17–20 недель с определением объемных показателей центральной гемодинамики матери — ударного (УО) и минутного (МО) объемов, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) — и вазодилатирующей функции эндотелия.

Если у беременных к сроку 17–20 недель прирост МО составит более 13–14%, ОПСС снизится более чем на 10–11%, а функциональная активность эндотелия увеличится на 4% и более, то можно предполагать неосложненное течение беременности (без проявлений ПЭ).

В тех ситуациях, когда в конце первой половины беременности гестационный прирост МО не превышает 10%, снижение ОПСС составляет не более 7% по сравнению с исходными, а функциональная активность эндотелия снижается или незначительно увеличивается (менее чем на 4%), прогнозируется возникновение ПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л. В., Цахилова С. Г., Дзансолова А. В., Сарахова Д. Х., Кокоева Ф. Б., Кравцова М. Е. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензивной системы в этиологии и патогенезе преэклампсии. *Пробл. репродукции*. 2015; 21(1): 8–11. [Akulenko L. V., Cahilova S. G., Dzanolova A. V., Sarahova D. H., Kokoeva F. B., Kravcova M. E. Rol' polimorfizma genov renin-angiotenzivnoj sistemy v jetiologii i patogeneze prejeklampsii. *Probl. reprodukcii*. 2015; 21(1): 8–11. (in Russian)]
2. Муцалханова Ю. С., Тикиджиева В. Ю., Гимбут В. С., Дубровина С. О. Циркулирующие прогностические биомаркеры преэклампсии. *Рус. мед. журн.* 2015; 14: 810. [Mucalhanova Ju. S., Tikidzhieva V. Ju., Gimbut V. S., Dubrovina S. O. Cirkulirujushhie prognosticheskie biomarkery prejeklampsii. *Rus. med. zhurn.* 2015; 14: 810. (in Russian)]
3. Полянская О. С., Гуреев В. В., Иванова О. Ю. Исследование влияния коротких эпизодов ишемии-реперфузии на течение АДМА-подобного гестоза. *Успехи современного естествознания*. 2012; 10: 94–5. [Poljanskaja O. S., Gureev V. V., Ivanova O. Ju. Issledovanie vlijanija korotkih jepizodov ishemit-reperfuzii na techenie ADMA-podobnogo gestoza. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2012; 10: 94–5. (in Russian)]
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension_in_Pregnancy (subscription required). Accessed July 31, 2014.
5. Радзинский В. Е., Галина Т. В. Проблемы гестоза и подходы к их решению. *Казанский мед. журн.* 2007; 2: 114. [Radzinskij V. E., Galina T. V. Problemy gestoza i podhody k ih resheniju. *Kazanskij med. zhurn.* 2007; 2: 114. (in Russian)]
6. Халфорд-Князева И. П. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 23 с. [Halford-Knjazeva I. P. Geneticheskie markery prognozirovaniya prejeklampsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2013. 23 s. (in Russian)]
7. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. М.; 2015: 79. [Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremja beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Prejeklampsiya. Jeklampsiya. Klinicheskie rekomendacii. M.; 2015: 79. (in Russian)]
8. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D. J., Miller O. I., Sullivan I. D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828): 1111–5.
9. Иванова О. Ю., Пономарева Н. А., Великорецкая О. А. Способ прогнозирования гестоза. Патент на изобретение № 2485894 от 27 июня 2013 г. [Ivanova O. Ju., Ponomareva N. A., Velikoreckaja O. A. Sposob prognozirovaniya gestoza. Patent na izobretenie № 2485894 ot 27 ijunja 2013 g. (in Russian)]
10. Williams P. J., Pipkin F. B. The genetics of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(4): 405–17.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in pregnancy*. <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>. Accessed November 23, 2015.
12. Staff A. C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension. Int. J. Women's Cardiovasc. Health*. 2011; 1(1): 28–42.
13. Meeme A., Buga G. A., Mammen M. K., Namugowa A. V. Angiogenic imbalance as a contributor to the pathophysiology of preeclampsia among black African women. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017; 30(11): 1335–41.
14. Газазян М. Г., Пономарева Н. А., Иванова О. Ю. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности. *Человек и его здоровье*. 2010; 4: 67–72. [Gazazjan M. G., Ponomareva N. A., Ivanova O. Ju. Sostojanie vazoregulirujushhej funkcii jendotelija pri fiziologicheskom i oslozhnenom techenii beremennosti. *Chelemek i ego zdorov'e*. 2010; 4: 67–72. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Иванова О. Ю., Пономарева Н. А., Газазян М. Г., Великорецкая О. А. Возможности прогнозирования преэклампсии в первой половине беременности // Доктор.Ру. 2017. № 7 (136). С. 33–37.

Citation format for this article:

Ivanova O. Yu., Ponomareva N. A., Gazazyan M. G., Velikoretskaya O. A. Predicting Pre-Eclampsia in the First Half of Pregnancy. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 33–37.



Ультразвуковые диагностические критерии критического состояния плода

М. А. Карданова, И. В. Игнатко, А. Н. Стрижаков, И. М. Богомазова, В. С. Флорова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель работы: изучить особенности ультразвуковой картины при декомпенсированной плацентарной недостаточности (ПН) для разработки основных диагностических критериев критического состояния плода.

Материалы и методы. Проведено ультразвуковое, в т. ч. доплерометрическое, исследование (УЗИ) 85 женщин с осложненным ПН течением беременности. Основную группу составили 38 беременных с отягощенной декомпенсированной ПН, группу сравнения — 47 женщин с компенсированной ПН.

Результаты. Средний гестационный срок к моменту родов при УЗИ в основной группе составил $31,3 \pm 4,09$ недели. При критическом состоянии плода во всех наблюдениях отмечали отклонения от нормальной эхографической картины. При этом у 33 (86,8%) участниц декомпенсированная ПН сопровождалась синдромом задержки роста плода (СЗРП), что достоверно отличалось от группы с компенсированной ПН (ОШ = 3,951, ДИ = 1,388–11,247; ОР = 1,466, ДИ = 1,106–1,943; $p < 0,01$). Для критического состояния плода были характерны II–III степени отставания фетометрических параметров, в 40% — смешанные и асимметричные формы СЗРП. При ультразвуковой плацентографии дегенеративные изменения плацентарной ткани в основной группе выявлены в 47,4% наблюдений, преимущественно в сроке 30–33 недели. В основной группе у 13,2% женщин обнаружили изолированное нарушение кровотока в артерии пуповины, у 50% — в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях, у 36,9% — нарушение плодового кровотока. Централизация плодовой гемодинамики выявлена в 31,6% наблюдений. Нарушение гемодинамики в нижней полой вене имело место у 2 (5,3%) беременных в сроках 31 и 37 недель, при этом у 1 (2,6%) в сроке 31 неделя регистрировался ретроградный кровоток и при УЗИ диагностирована единственная артерия пуповины.

Заключение. Гемодинамические изменения при критическом состоянии плода затрагивают все звенья маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Критическое состояние плода характеризуется срывом основных компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса, в результате чего плод адекватно не адаптируется к прогрессирующим морфофункциональным изменениям в плаценте, что проявляется тяжелой задержкой роста плода и тяжелой гипоксией.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, критическое состояние плода, синдром задержки роста плода, перинатальные исходы, маточно-плацентарно-плодовый кровоток.



Ultrasonographic Diagnostic Criteria for Fetal Critical Condition

M. A. Kardanova, I. V. Ignatko, A. N. Strizhakov, I. M. Bogomazova, V. S. Florova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Paper: To study specific ultrasonographic features of decompensated placental insufficiency (PI) in order to identify the main diagnostic criteria for fetal critical condition.

Materials and Methods: Ultrasonography, including Doppler scanning, was performed on eighty-five women with pregnancies complicated by PI. The main group consisted of 38 pregnant women with severe decompensated PI, and the comparison group was made up of 47 pregnant women with compensated PI.

Study Results: At the time of delivery, the mean duration of gestation, as assessed by ultrasonography, in the main group was 31.3 ± 4.09 weeks. All cases of fetal critical condition were associated with abnormal ultrasonographic features. In 33 women (86.8%), decompensated PI was accompanied by intrauterine growth restriction (IUGR), a significant difference from the percentage in the group of women with compensated PI (odds ratio [OR] 3.951; confidence interval [CI]: 1.388–11.247; OR 1.466; CI: 1.106–1.943; $p < 0.01$). Fetal critical condition was associated with grades II–III IUGR, as assessed by fetometry, with 40% of the cases being asymmetrical or mixed. In the main group, placental ultrasonography showed degenerative changes in 18 cases (47.4%), most often at weeks 30–33 of gestation. Five women (13.2%) in the main group had isolated impairment of blood flow within the umbilical artery. In 19 women (50%), this was accompanied by signs of impaired uterine arterial blood flow, and in another 14 women (36.9%) by signs of impaired fetal blood flow. Centralization of fetal circulation was observed in 12 cases (31.6%). Impaired blood flow in the inferior vena cava was noted in two women (5.3%) at weeks 31 and 37 of gestation, respectively. In one woman (2.6%), examination revealed retrograde blood flow at week 31, and ultrasonography detected single umbilical artery.

Conclusion: In fetal critical condition, hemodynamic changes are seen in all segments of fetal-placental-maternal circulation. Fetal critical condition is associated with impairment of the main compensatory and adaptive mechanisms of the fetoplacental unit. This affects fetal adaptation to progressive morphological and functional changes in the placenta, and results in severe intrauterine growth restriction and severe hypoxia.

Keywords: placental insufficiency, fetal critical condition, intrauterine growth restriction, perinatal outcomes, fetal-placental-maternal blood flow.

В последние годы в связи с наметившейся тенденцией к росту рождаемости и снижению перинатальной смертности и заболеваемости вектор научных и практических интересов сместился в сторону обеспечения здоровья новорожденных и детей, предиктора здоровья всех последующих

поколений. На сегодняшний день плод рассматривается как пациент, и ранняя диагностика отклонений его состояния от нормы позволяет скорректировать выявленные изменения, сохранить здоровье новорожденного и таким образом снизить перинатальные заболеваемость и смертность.

Богомазова Ирина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2 стр. 4. E-mail: kafedra-agr@mail.ru
Игнатко Ирина Владимировна — член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, д. м. н., профессор. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2 стр. 4. E-mail: kafedra-agr@mail.ru
(Окончание на с. 39.)

В связи с переходом в 2012 г. на учет родов по рекомандациям ВОЗ с 22 недель гестации при массе более 500 г отмечен прямо пропорциональный рост заболеваемости населения за счет ранней инвалидизации и тяжелой перинатальной заболеваемости. При этом неуклонно возрастает число беременных группы высокого перинатального риска, которым требуется высококвалифицированная врачебная помощь. Плацентарная недостаточность (ПН) и синдром задержки роста плода (СЗРП) являются одними из ключевых и часто встречающихся осложнений течения беременности, при этом наиболее неблагоприятные исходы, включающие перинатальные потери и инвалидизацию детей, а значит, будущих поколений, мы получаем при беременности, осложнившейся критическим состоянием плода.

Введение термина «критическое состояние плода» объясняется высокой значимостью антенатальных нарушений состояния плода в генезе постнатального возникновения и развития в трудоспособном возрасте социально значимых заболеваний. Это понятие предусматривает такую степень нарушений морфофункционального состояния, при которой истощение компенсаторных механизмов обуславливает высокий риск ante-, intra- и ранней неонатальной гибели. На сегодняшний день во всем мире остается спорным вопрос о целесообразности пролонгирования беременности при диагностированной декомпенсированной ПН. Многие ученые мира используют современные методы оценки состояния плода и стараются максимально пролонгировать беременность при развившейся декомпенсированной ПН, особенно при выявлении ее в ранние сроки беременности.

Цель работы: изучить особенности ультразвуковой картины при декомпенсированной ПН для разработки основных диагностических критериев критического состояния плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период 2014–2016 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (заведующий кафедрой — академик РАН, проф. Стрижаков А. Н.), располагающейся на базе родильного дома и детского боксированного корпуса ГБУЗ ДЗ «ГКБ им. С. С. Юдина» г. Москвы. Необходимо отметить, что учреждение оказывает высококвалифицированную специализированную и высокотехнологичную консультативно-диагностическую и стационарную медицинскую помощь беременным, роженицам, родильницам, новорожденным детям. Родильный дом входит в состав многопрофильной клинической больницы с реанимационным отделением. Это приводит к тому, что в родильном доме концентрируются беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией (заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, крови, с различными хирургическими заболеваниями), значительно отягощающей течение беременности.

С целью разработки оптимального подхода к родоразрешению беременных при критическом состоянии плода

нами проведено проспективное комплексное исследование показателей кровообращения в системе «мать — плацента — плод», артериального и венозного кровообращения плода и показателей центральной гемодинамики у 38 беременных с декомпенсированной ПН, находившихся на стационарном лечении в родильном доме ГКБ им. С. С. Юдина. Группу сравнения составили 47 беременных с компенсированной ПН.

УЗИ проводили в лаборатории перинатальной диагностики на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в приемном отделении и клинко-диагностическом центре родильного дома ГКБ им. С. С. Юдина с использованием аппарата PhilipsHD5 (Нидерланды), снабженного датчиком цветного и доплеровского картирования и конвексным электронным датчиком с частотой 3,5 и 2,5 МГц. Для нивелирования низкочастотных сигналов от пульсирующих стенок сосуда и получения качественных кривых скоростей кровотока использовали фильтр 50 Гц. Пробный объем устанавливали равным 1–3 мм, угол между продольной осью сосуда и направлением доплеровского луча — 35–40°.

УЗИ проводили в положении женщины лежа на спине, начиная с определения положения и предлежания плода. Затем измеряли фетометрические параметры: бипариетальный размер и окружность головки, окружность живота, длину бедренной кости. Полученные результаты сравнивали с нормативными показателями, разработанными В. Н. Демидовым (1982), А. Т. Буниным (1985), М. В. Медведевым (1985), А. Н. Стрижаковым (1985). Диагноз СЗРП ставили при отставании фетометрических параметров более чем на 2 недели. При этом выделяли симметричную форму СЗРП (при равномерном отставании всех фетометрических параметров) и ассиметричную (при значительном отставании параметра окружности живота по сравнению с параметрами размера головки плода). Предполагаемую массу плода рассчитывали по формуле М. Shepard и соавт. (1982), учитывая параметры бипариетального размера головки и окружности живота.

Доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока при декомпенсированной ПН включало в себя оценку кровотока в маточных артериях, артерии пуповины плода и плодового кровотока (в средней мозговой артерии, грудном отделе аорты плода, почечной артерии, средней надпочечниковой артерии, ветвях легочной артерии, нижней полой вены, венозного протока).

Для анализа кровообращения в указанных сосудах использовали общепринятый метод вычисления систолического диастолического отношения (СДО) по формуле:

$$\text{СДО} = \text{МССК} / \text{КДСК},$$

где МССК — максимальная систолическая скорость кровотока, КДСК — конечная диастолическая скорость кровотока.

Исследование венозной гемодинамики включало оценку характера и спектра кровотока в венозном протоке, нижней полой вены плода. Для оценки кровотока в венозном протоке вычисляли пульсационный индекс вены, который

Карданова Мадина Аслановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФGAOU ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2 стр. 4. E-mail: kafedra-agp@mail.ru
Стрижаков Александр Николаевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФGAOU ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2 стр. 4. E-mail: kafedra-agp@mail.ru

Флорова Виолетта Сергеевна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФGAOU ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2 стр. 4. E-mail: kafedra-agp@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 38.)

определяли отношением разности максимальной скорости кровотока в желудочковую систолу и поздней диастолической скорости к средней скорости в течение всего сердечного цикла.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с процессором Intel® Core™ 2 Duo CPU T6600 @ 2.20 GHz в среде Windows 7 Home. В качестве программного обеспечения применяли пакет модулей для статистической обработки данных программы Statistica 64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2007. При нормальном распределении сравнение средних значений в двух группах проводили при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок; для множественных сравнений использовали критерий Стьюдента — Ньюмана — Кейлса. Частоту встречаемости признаков в изучаемой совокупности оценивали методом χ^2 Пирсона и методом Фишера. Вычисления производили с помощью программы на сайте medstatistic.ru. Различия в частотах считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$ (95% уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинству беременных выполняли более двух УЗИ в динамике при лечении ПН, однако для статистического анализа использовали данные последнего УЗИ до родоразрешения, при котором выявляли гемодинамические нарушения соответствующих степеней в наблюдаемых группах. Таким образом, средний гестационный срок к моменту родов при УЗИ в основной группе составил $31,13 \pm 4,09$ недели против $36,64 \pm 3,32$ недели в группе сравнения. Необходимо отметить, что при критическом состоянии плода во всех наблюдениях отмечали отклонения от нормальной эхографической картины.

Признаки СЗРП зафиксированы при УЗИ у 33 (86,8%) беременных в основной группе, что достоверно чаще, чем в группе сравнения, в которой СЗРП диагностировали в 27 (57,4%) наблюдениях (ОШ = 3,951, 95%-ный ДИ: 1,388–11,247; ОР = 1,466, 95%-ный ДИ: 1,106–1,943; $p < 0,01$). При этом для критического состояния плода была характерна II–III степень отставания фетометрических параметров в 40% случаев, в то время как при компенсированной ПН чаще (56,0%) встречался СЗРП I-й степени.

При анализе структуры формы задержки роста плода оказалось, что при критическом состоянии плода у 8 (21,0%) и у 13 (34,2%) беременных были отмечены смешанная и асимметричная формы соответственно. При компенсированной ПН чаще встречалась асимметричная форма СЗРП ($n = 11$, 23,4%).

Таким образом, при проспективном исследовании нами показано, что для декомпенсированной ПН характерны тяжелый СЗРП II–III степени и асимметричная и смешанная его формы.

При ультразвуковой плацентографии преждевременное созревание плаценты и другие дегенеративные изменения в ней (кисты, псевдокисты, гипоплазия плаценты, расширенные межворсинчатые пространства) в основной группе выявлены в 18 (47,4%) наблюдениях и преимущественно в сроке 30–33 недели, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (23,4%) (ОШ = 2,945, 95%-ный ДИ: 1,164–7,451).

Маловодие было диагностировано у 22 (57,9%) беременных при критическом состоянии плода, что в 1,4 раза превышало его встречаемость при компенсированной ПН (20 наблюдений, 42,5%) (ОШ = 1,856, 95%-ный ДИ: 0,781–4,411). Многоводие в основной группе имело место у 3 (7,9%) участниц и сочеталось с внутриутробным инфи-

цированием плода, пороком сердца у плода и с декомпенсацией СД у матери.

В проведенном нами исследовании доля патологии плода составила 14,5% и проявлялась множественными пороками развития сердца, легких, костного аппарата, включая и такие хромосомные патологии, как трисомия по 21 паре, синдром Эдвардса, синдром Патау. Для данной группы было характерно острое развитие декомпенсированной ПН на фоне благополучно протекающей беременности, наиболее часто оно отмечалось в сроки до 30 недель. В группе сравнения аномалий развития плода, пуповины не было ни в одном наблюдении. В основной группе патология развития пуповины (единственная артерия пуповины) нами выявлена у 1 (2,6%) женщины и подтверждена при морфологическом исследовании послета.

Косвенные внутриутробные признаки инфицирования плода, проявляющиеся многоводием, присутствием взвесей в околоплодных водах, визуализировались в 3 (7,9%) наблюдениях при критическом состоянии плода, в группе сравнения — в 2 (4,2%) наблюдениях.

Анализ данных доплерометрического исследования позволил установить, что при критическом состоянии плода нарушения кровотока затрагивают все звенья системы «мать — плацента — плод», включая артериальный, венозный кровотоки и централизацию плодового кровотока плода. Так, в основной группе у 5 (13,2%) женщин было выявлено изолированное нарушение кровотока в артерии пуповины, у 19 (50,0%) — в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях, у 14 (36,9%) — нарушение плодового кровотока. Централизация плодовой гемодинамики обнаружена у 12 (31,6%) беременных (рис. 1, 2).

Средние показатели СДО в маточных артериях у женщин при критическом состоянии плода были достоверно выше, чем в группе сравнения. Нарушение кровотока в маточно-плацентарном звене проявлялось повышением сосудистой резистентности за счет роста диастолического кровотока, при этом двустороннее повышение сосудистого сопротивления в маточных артериях в основной группе нами было отмечено в 20 (52,6%) наблюдениях против 11 (23,4%) в группе сравнения ($p < 0,05$), с дикротической выемкой в раннюю фазу диастолы — у 14 (36,8%).

Изменения кровотока в аорте плода в основной группе проявлялись прогрессирующей централизацией кровотока,

Рис. 1. Ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности у обследованных беременных

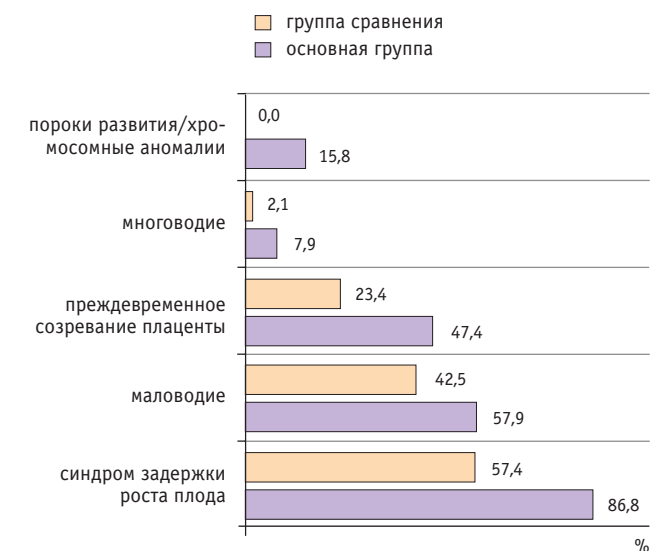
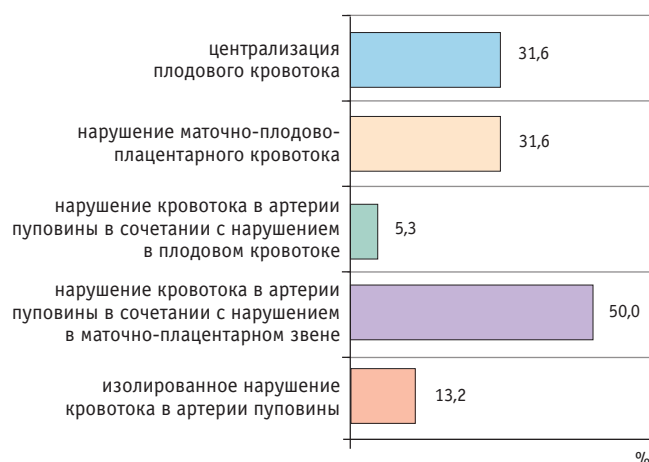


Рис. 2. Частота нарушений гемодинамики при критическом состоянии плода



характеризующейся увеличением сосудистого сопротивления и последующим нулевым диастолическим или реверсным кровотоком в диастолу. Так, у 6 (15,8%) беременных основной группы выявлен нулевой диастолический кровоток в фазу ранней диастолы в аорте плода, централизация плодового кровотока по повышению индексов сосудистого сопротивления в аорте плода — у 3, у одной беременной зафиксирован реверсивный кровоток, при этом произошла антенатальная гибель плода. Однако анализ перинатальных исходов при нарушенном кровотоке в аорте плода не выявил достоверных отличий от группы с нормальным или нарушенным кровотоком в аорте плода при нулевом диастолическом кровотоке в артерии пуповины плода.

Во многих исследованиях большое внимание в прогнозировании перинатальных исходов уделяется оценке кровотока в средней мозговой артерии плода. Проведенный нами анализ кровотока в среднемозговой артерии показал, что среднее СДО кровотока в ней составляло $2,91 \pm 1,22$ и соответствовало нормативным значениям, однако, было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($3,65 \pm 0,83$, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что нами не найдена зависимость между показателями кровотока в средней мозговой артерии и степенью тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденного. Не было также ни одного наблюдения с повышением сосудистой резистентности (СДО более 9,0) в средней мозговой артерии плода.

Полученные результаты свидетельствуют, что при длительно текущей гипоксии плода, прогрессировании централизации артериального кровотока снижение кровотока в почках и надпочечниках плода выявляется с 26 недель

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводин С. М., Шеманаева Т. В., Дубова Е. А. Ультразвуковая и клиничко-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критических состояниях у плода. *Гинекология*. 2013; 15(5): 65–9. [Voevodin S. M., Shemanaeva T. V., Dubova E. A. Ul'trazvukovaja i kliniko-morfologičeskaja ocenka placentarnoj disfunkcii pri kritičeskix sostojanijah u ploda. *Ginekologija*. 2013; 15(5): 65–9. (in Russian)]
2. Зубков В. В., Рюмина И. И., Михайлова О. И., Тютюнник В. Л. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных при плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*. 2012; 3: 65–70. [Zubkov V. V., Rjumina I. I., Mihajlova O. I., Tjutjunnik V. L. Chastota razvitija infekcionno-vospalitel'nyh zaboolevanij novorozhdennyh pri placentarnoj nedostatočnosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012; 3: 65–70. (in Russian)]
3. Ларина Е. Б., Мамедов Н. Н., Нефедова Н. А., Москвина Л. В., Андреев А. И., Панина О. Б. и др. Синдром задержки роста

беременности, в результате чего ухудшение функции данных органов отражается в последующем дезадаптацией новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Установлено, что исследование венозного кровотока необходимо проводить при критическом состоянии плодово-плацентарного кровотока при угрозе ранних или сверхранных преждевременных родов для того, чтобы оценить компенсаторный ресурс плода и определить рациональную акушерскую тактику. В нашем исследовании не было ни одного случая с патологическим кровотоком в вене пуповины и венозном протоке плода. Однако было выявлено нарушение кровотока в нижней полой вене у 2 беременных в группе с критическим состоянием плода, которое проявлялось нулевым ретроградным кровотоком в диастолу в указанном сосуде. При этом изменения кровотока в нижней полой вене регистрировали вторично по отношению к артериальному кровотоку. В обоих случаях беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии. При обнаружении патологических кривых скоростей в венозной системе плода родоразрешение проводили в течение суток с момента их регистрации, при этом неблагоприятных перинатальных исходов в группе с нарушенным кровотоком в венозной системе не было.

Таким образом, на основании полученных данных обзора литературы при декомпенсированной ПН и проведенного исследования были выделены следующие ультразвуковые и доплерометрические характеристики критического состояния плода:


- нулевой/реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины;
- СЗРП II–III степени асимметричной и смешанной формы;
- маловодие;
- преждевременное созревание, гипоплазия плаценты;
- пороки развития и маркеры хромосомной патологии;
- выраженная централизация артериального кровотока плода;
- нарушения кровотока в венозном протоке и нижней полой вене.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемодинамические изменения при критическом состоянии плода затрагивают все звенья маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Критическое состояние плода характеризуется срывом основных компенсаторно-приспособительных механизмов фетоплацентарного комплекса, в результате чего плод адекватно не адаптируется к прогрессирующим морфофункциональным изменениям в плаценте, что проявляется тяжелой задержкой роста плода и тяжелой гипоксией.

плода: клиничко-морфологические аспекты. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(1): 22–7. [Larina E. B., Mamedov N. N., Nefedova N. A., Moskvina L. V., Andreev A. I., Pанина O. B. i dr. Sindrom zaderzhki rosta ploda: kliniko-morfologičeskije aspekty. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(1): 22–7. (in Russian)]

4. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 1. *Акушерство*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 23 с. [Merc Je. Ul'trazvukovaja diagnostika v akusherstve i ginekologii. T. 1. *Akusherstvo*. M.: MEDpress-inform; 2011. 23 s. (in Russian)]
5. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Игнатко И. В., Белоцерковцева Л. Д., Сичинава Л. Г., Тимохина Т. Ф. Высокотехнологичные методы исследования состояния матери и плода: обеспечение здоровья будущего поколения. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. 11(4): 6–12. [Strizhakov A. N., Davydov A. I., Ignatko I. V., Belocerkovceva L. D., Sichinava L. G., Timohi-

- na T. F. Vysokotekhnologichnye metody issledovaniya sostojanija materi i ploda: obespechenie zdorov'ja budushhego pokolenija. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012. 11(4): 6–12. (in Russian)]
6. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Тимохина Е. В., Белоцерковцева Л. Д. Синдром задержки роста плода. М.: Геотар-Медиа; 2014. 120 с. [Strizhakov A. N., Ignatko I. V., Timohina E. V., Belocerkovceva L. D. *Sindrom zaderzhki rosta ploda*. М.: Geotar-Media; 2014. 120 с. (in Russian)]
 7. Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Рябова С. А., Семушкина Л. С., Гогель Л. Ю. Перинатальный подход к диагностике степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. *Международ. науч.-исслед. журн.* 2015; 34(3–4): 105–7. [Tezikov Ju. V., Lipatov I. S., Rjabova S. A., Semushkina L. S., Gogel' L. Ju. *Perinatal'nyj podhod k diagnostike stepeni tjazhesti hronicheskoj placentarnoj nedostatocnosti*. *Mezhdunar. nauch.-issled. zhurn.* 2015; 34(3–4): 105–7. (in Russian)]
 8. Тимохина Е. В. Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(2): 17–20. [Timohina E. V. *Patogeneticheskie mehanizmy razvitija sindroma zaderzhki rosta ploda i problemy lechenija*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(2): 17–20. (in Russian)]
 9. American college of obstetricians and gynecologists. *ACOG practice bulletin no. 134: fetal growth restriction*. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(5): 1122–33.
 10. Baschat A. A., Kush M., Berg C., Gembruch U., Nicolaidis K. H., Harman C. R., Turan O. M. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(1): 66–72.
 11. Hirshberg A., Levine L.D., Schwartz N., Durnwald C. P. Reversed end-diastolic flow in the middle cerebral artery preceding death in a normally grown fetus. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(2): 507–9.
 12. Lee V. R., Pilliod R. A., Frias A. E., Rasanen J. P., Rasanen J. P., Shaffer B. L., Caughey A. B. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetuses with abnormal umbilical artery Dopplers? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29(5): 690–5.
 13. Maggio L., Dahlke J. D., Mendez-Figueroa H., Albright C. M., Albright C. M., Chauhan S. P., Wenstrom K. D. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(4): 863–9.
 14. Rosner J., Rochelson B., Rosen L., Roman A., Roman A., Vohra N., Tam Tam H. Intermittent absent end diastolic velocity of the umbilical artery: antenatal and neonatal characteristics and indications for delivery. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014. 27(1): 94–7.
 15. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E., Chauhan S. P., Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(4): 300–8. 

Библиографическая ссылка:

Карданова М. А., Игнатко И. В., Стрижаков А. Н., Богомазова И. М., Флорова В. С. Ультразвуковые диагностические критерии критического состояния плода // Доктор.Ру. 2017. № 7 (136). С. 38–42.

Citation format for this article:

Kardanova M. A., Ignatko I. V., Strizhakov A. N., Bogomazova I. M., Florova V. S. Ultrasonographic Diagnostic Criteria for Fetal Critical Condition. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 38–42.



Исследование хромосомной патологии в клетках неразвивающегося хориона методом высокопроизводительного секвенирования

Ж. И. Глинкина, М. А. Курцер, И. В. Будник

Перинатальный медицинский центр «Мать и дитя», г. Москва

Цель исследования: определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing — NGS) в клетках хориона при неразвивающейся беременности.

Материалы и методы. От женщин с неразвивающейся беременностью в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — 34,3 года) были получены и исследованы 197 образцов хориона и 2 образца ткани мышцы плода. Диагностику проводили методом NGS. Контрольным материалом служили клетки хориона с известной патологией, полученные хирургическим путем в ходе прерывания беременности по желанию пациентки.

Результаты. Хромосомная патология была обнаружена в 122 (61,3%) образцах из 199. Анеуплоидия по одной хромосоме имела место в 100 (82,0%) наблюдениях, патология с вовлечением двух хромосом — в 7 (5,7%), триплоидный набор — в 9 (7,4%), сочетание анеуплоидии с мозаицизмом — в 6 (4,9%). Наибольшей была доля трисомии хромосом — 76%. Моносомии в основном были представлены отсутствием одной из половых хромосом. Чаще патологические изменения наблюдали по 16, 22 хромосомам и одной из половых хромосом.

Заключение. NGS является высокоэффективным современным методом диагностики анеуплоидий и может быть предложено не только для исследования клеток неразвивающегося хориона, но и в качестве профилактического метода при проведении пренатальной диагностики.

Ключевые слова: next-generation sequencing, высокопроизводительное секвенирование, невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность.

Next-Generation Sequencing for Evaluation of Chromosomal Abnormalities in the Cells of Non-Viable Chorionic Villi

Zh. I. Glinkina, M. A. Kurtser, I. V. Budnik

Mother and Baby Perinatal Medical Center, Moscow

Study Objective: To determine the frequency and types of chromosomal abnormalities in chorionic cells in non-viable pregnancy using next-generation sequencing (NGS).

Materials and Methods: One hundred and ninety-seven samples of chorionic villi and two samples of fetal muscle tissue were collected from women with non-viable pregnancies, aged 18 to 45 (mean age, 34.3 years). Diagnosis was made using NGS. Chorionic villi cells with known abnormalities, collected during surgical abortion procedures performed at patients' request, were used as control material.

Study Results: Chromosomal abnormalities were detected in 122 (61.3%) of the 199 samples. One extra or missing chromosome (aneuploidy) was found in 100 cases (82.0%), abnormality affecting two chromosomes in seven cases (5.7%), triploidy in nine cases (7.4%), and a mosaic aneuploidy in six cases (4.9%). Trisomy was detected in 76% of the cases, and was the most common abnormality. A missing sex chromosome was the most common type of monosomy. Abnormalities affecting chromosomes 16, 22, and one of the sex chromosomes were seen most frequently.

Conclusion: NGS is an state-of-the-art highly effective tool for detecting aneuploidy. It may be recommended not only as a method for evaluating non-viable chorionic villi cells, but also as a prevention method in prenatal diagnosis.

Keywords: next-generation sequencing, miscarriage, non-viable pregnancy.



Частота невынашивания желанных беременностей в популяции на протяжении многих лет составляет 15–25% [1–3]. Одним из методов исследования причин неразвивающейся беременности при невынашивании является изучение кариотипа плода. В настоящее время знания о хромосомном наборе абортусов после спонтанного прерывания беременности могут быть полезными при выборе последующей тактики лечения таких пациенток.

Чаще всего (75–80%) прерывание беременности происходит в I триместре. В основе невынашивания беременности в этих случаях могут лежать как генетические отклонения в эмбрионе, так и многоплодие, хронические инфекции, анатомические особенности матки, гормональные нарушения и т. д.

По данным литературы, в популяции до 50–60% ранних выкидышей связаны с хромосомными аномалиями. Многие авторы утверждают, что спонтанные аборты до 12 недель беременности являются хорошим индикатором генетических

нарушений в эмбрионе [4–8]. Несмотря на то что к настоящему времени проведена серия масштабных цитогенетических исследований клеток спонтанных абортусов, существует ряд данных, противоречащих друг другу, касающихся частоты и спектра хромосомных нарушений у эмбрионов при неразвивающейся беременности.

Молекулярные методы исследования хромосомной патологии в различных тканях находят все более широкое применение в диагностике [5]. Это связано с тем, что при их использовании нет необходимости культивировать клетки. Классическим цитогенетическим методом не всегда удается получить результат. Зачастую это связано с низкой пролиферацией или ее отсутствием в исследуемых клетках.

Цель исследования: определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing — NGS) в клетках хориона при неразвивающейся беременности.

Будник Ирина Васильевна — д. м. н., заведующая отделением гинекологии ПМЦ «Мать и дитя». 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, кор. 1. E-mail: irina_budnik@bk.ru

Глинкина Жанна Ивановна — д. б. н., заведующая лабораторией молекулярной генетики ПМЦ «Мать и дитя». 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, кор. 1. E-mail: janna435@yandex.ru

Курцер Марк Аркадьевич — академик РАН, д. м. н., профессор, директор филиала МД МЕДИКАЛ ГРУПП ИНВЕСТМЕНТС ПЛС (ГК «Мать и дитя»). 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, кор. 1. E-mail: m.kurtser@mcclinics.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

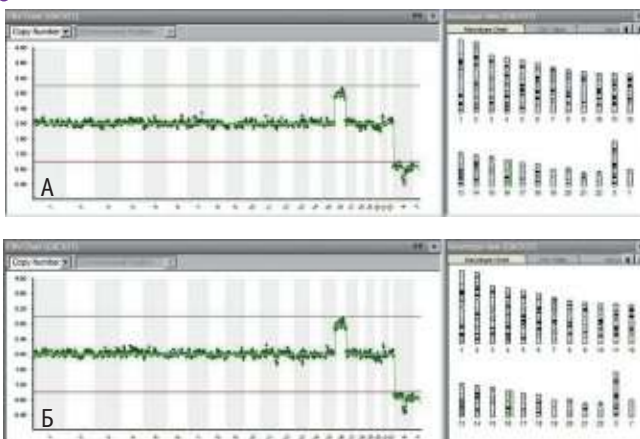
Контрольным материалом служили клетки хориона с известной патологией (была проведена предварительная пренатальная диагностика), полученные хирургическим путем в ходе прерывания беременности по желанию пациентки. Во всех случаях результаты цитогенетического исследования совпали с результатами секвенирования. Образцы, полученные от женщин с неразвивающейся беременностью, доставлялись в лабораторию в изотоническом физиологическом растворе при температуре +4 °С.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из клеток хориона или мышцы плода. Всего были исследованы 197 образцов хориона и 2 образца ткани мышцы плода, полученные от женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст — 34,3 года). Пять образцов проанализировали дополнительно из высушенного хориона на специализированных картах для сбора биологических образцов производства компании «АлкорБио», г. Санкт-Петербург (карта представлена на рисунке 1, результаты — на рисунке 2). Средний срок прерывания беременности составил $8,5 \pm 2,1$ недели (от 5 до 16 недель).

Рис. 1. Расположение хориона на специализированной карте для хранения биологического материала. Здесь и далее в статье фото авторов



Рис. 2. Результат исследования клеток неразвивающегося хориона, взятого из физического раствора (А) и высушенного на специализированной карте (Б). Выявлена трисомия 16 хромосомы



ДНК из клеток получали стандартным методом выделения ДНК наборами компании Promega (США). Секвенирование проводили согласно технологии Illumina на приборе MiSeq. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения BlueFluse Multi.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хромосомная патология была обнаружена в 122 (61,3%) образцах из 199. Частота встречаемости патологии у женщин разного возраста приведена в таблице.

Анеуплоидия по одной хромосоме была обнаружена в 100 (82,0%) наблюдениях, патология с вовлечением двух хромосом — в 7 (5,7%), триплоидный набор — в 9 (7,4%), сочетание анеуплоидии с мозаицизмом — в 6 (4,9%).

По частоте встречаемости трисомия хромосом заняла лидирующее место — 76%. Моносомии в основном были представлены отсутствием одной из половых хромосом (15 наблюдений). Только в одном наблюдении моносомия была представлена 21 хромосомой (рис. 3).

Дупликации/делеции (рис. 4) и мозаицизм были выявлены в одинаковом количестве — 4%. Наиболее часто патологические изменения наблюдались по 16, 22 хромосомам и одной из половых хромосом (20%, 12,9% и 17,1%, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что хромосомные нарушения плода обнаружены у 72,0% женщин старше 40 лет. Высокий процент генетической патологии у этой категории пациенток отмечен и другими авторами [4, 5]. Сравнение кариотипа у абортусов женщин различных возрастных групп показало увеличение частоты хромосомной патологии в зависимости от возраста женщин. Т. В. Золотухина и соавт. (2003) также отметили данную зависимость [9].

Согласно результатам анализа, у пациенток 20–30 лет преобладали абортусы с нормальным кариотипом, 31–40 лет —

Таблица

Частота хромосомной патологии в клетках хориона и мышце плода у женщин различных возрастных групп

Возрастная группа	Процент выявленной патологии
Моложе 35 лет	55,6
35–40 лет	60,0
Старше 40 лет	72,0

Рис. 3. Структура хромосомной патологии, выявленной методом высокопроизводительного секвенирования

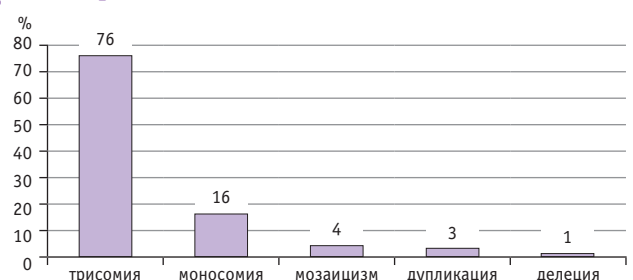
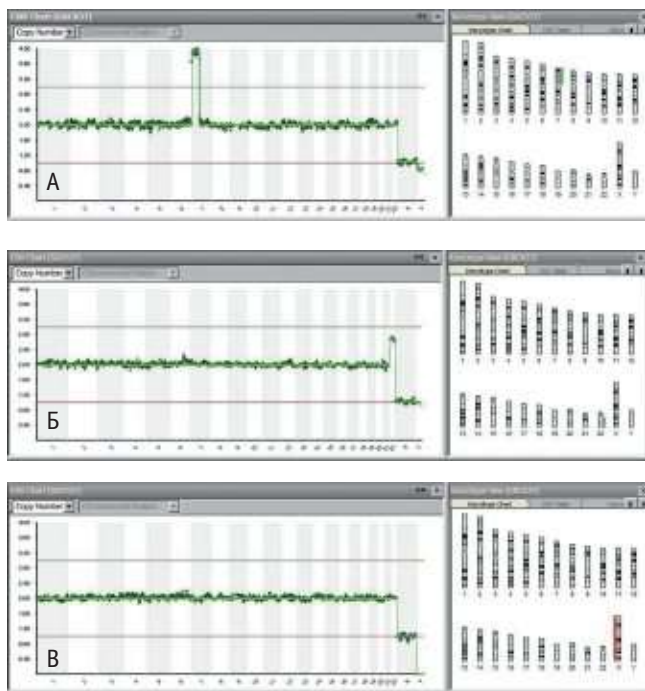


Рис. 4. Результаты исследования клеток неразвивающегося хориона. Выявлены четыре копии короткого плеча 4 хромосомы (А), трисомия 22 хромосомы (Б), отсутствие генетического материала, соответствующего одной из половых хромосом (В)



плоды с хромосомными aberrациями, у женщин старше 40 лет все плоды имели аномальный кариотип.

В другом исследовании сделано заключение, что у 82% пациенток старше 40 лет потеря беременности может быть связана с изменениями в кариотипе эмбриона [3].

Небольшое количество выявленных моносомий указывает на то, что эмбрионы с такой патологией имеют низкий потен-

циал развития. В структуре моносомий отсутствие одной из половых хромосом занимает почти 100%.

Анеуплоидии в клетках хориона одновременно по двум хромосомам, делеции/дупликации встречались достаточно редко, это тоже свидетельствует, что данная патология может оказывать негативное влияние на потенциал развития эмбриона.

Полученные данные показывают, что необходимо обращать внимание на возраст пациенток при планировании беременности, как при естественном зачатии, так и при проведении программы ВРТ. Женщинам с бесплодием старше 35 лет следует предлагать проведение программы ЭКО с предимплантационным скринингом эмбрионов на анеуплоидии. Перенос одного здорового эмбриона не только позволит родить ребенка без патологии, но и предупредить прерывание беременности большим плодом, которое может негативно сказаться на физическом и психическом здоровье женщины.

Идентичные профили при исследовании свежего и высушенного на карте материала, полученные нами однозначные данные говорят о том, что клетки высушенного хориона на карте для хранения биологического материала не влияют на результат анализа и карты возможно использовать для хранения материала в тех случаях, когда невозможна его транспортировка в ближайшее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование клеток неразвивающегося хориона вносит большой вклад в понимание процесса мейоза и, что немаловажно, может способствовать разработке профилактических мероприятий по предотвращению невынашивания беременности как при естественном зачатии, так и в рамках программы ВРТ.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что высокопроизводительное секвенирование (next-generation sequencing) является высокоэффективным современным методом диагностики анеуплоидий и может быть предложено не только для исследования клеток неразвивающегося хориона, но и в качестве профилактического метода при проведении пренатальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тишкевич О. Л., Жуковская С. В., Шелег С. Б., Илькевич Н. Е., Мальшева Е. В., Семенов А. В. и др. Невынашивание беременности после ЭКО и ЭКО/ИКСИ. Пробл. репродукции. 1998; 6: 21. [Tishkevich O. L., Zhukovskaja S. V., Sheleg S. B., Il'kevich N. E., Malysheva E. V., Semenov A. V. i dr. Nevynashivanie beremennosti posle JeKO i JeKO/IKSI. Probl. reprodukcii. 1998; 6: 21. (in Russian)]
2. Gissler M., Silverio M. M., Heminki E. In-vitro fertilisation pregnancies perinatal health in Finland 1991–1993. Hum. Reprod. 1995; 10(7): 1856–61.
3. Spandorfer S. D., Davis O. K., Barmat L. I., Chung P. H., Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. Fertil. Steril. 2004; 81(5): 1265–9.
4. Page J. M., Silver R. M. Genetic causes of recurrent pregnancy loss. Clin. Obstet. Gynecol. 2016; 59(3): 498–508.
5. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M. N., Commander S., Travis M. K., Doherty C. et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. Genet. Med. 2017; 19(1): 83–9.
6. Назаренко С. А., Суханова Н. Н., Лебедев И. Н., Никитина Т. В., Саженова И. А. Структура хромосомных нарушений у 552 спонтан-

ных абортусов томской популяции. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск; 2005. 7: 158–65. [Nazarenko S. A., Suhanova N. N., Lebedev I. N., Nikitina T. V., Sazhenova I. A. Struktura hromosomnyh narushenij u 552 spontannyh abortusov tomskoj populjacji. Molekularno-biologicheskie tehnologii v medicinskoj praktike. Novosibirsk; 2005. 7: 158–65. (in Russian)]

7. Govaerts I., Koenig I., Van den Bergh M., Bertrand E., Revelard Ph., Englert Y. Is intracytoplasmic sperm injection (ICSI) a safe procedure? What do we learn from early pregnancy data about ICSI? Hum. Reprod. 1996; 11(2): 440–3.
8. Martin R. H. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. Hum. Reprod. 1996; 10(7): 924–5.
9. Золотухина Т. В., Витязева И. И., Здановский В. М., Шилова Н. В., Мельникова Л. Л. Комплексное обследование в семьях с неразвивающимися беременностями, наступившими в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Методические рекомендации. 2003; 51: 17. [Zolotukhina T. V., Vityazeva I. I., Zdanovskii V. M., Shilova N. V., Mel'nikova L. L. Kompleksnoe obsledovanie v sem'yakh s nerazvivayushchimsya beremennostyami, nastupivshimi v rezul'tate vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Metodicheskie rekomendatsii. 2003; 51: 17. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Глинкина Ж. И., Курцер М. А., Будник И. В. Исследование хромосомной патологии в клетках неразвивающегося хориона методом высокопроизводительного секвенирования // Доктор.Ру. 2017. № 7 (136). С. 43–45.

Citation format for this article:

Glinkina Zh. I., Kurtser M. A., Budnik I. V. Next-Generation Sequencing for Evaluation of Chromosomal Abnormalities in the Cells of Non-Viable Chorionic Villi. Doctor.Ru. 2017; 7(136): 43–45.



Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Н. В. Московенко^{1,2}, Г. Б. Безнощенко¹, М. И. Андрюхин³

¹ Омский государственный медицинский университет

² Городская больница № 2, г. Омск

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель исследования: изучение особенностей гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 615 женщин с хроническим циститом. Определяли уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, эстрадиола, прогестерона, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ). Выявляли внешние признаки НДСТ, исследовали маркеры метаболизма соединительной ткани. Расстройства мочеиспускания оценивали по шкале International Prostate Symptom Score. Выполняли комбинированное уродинамическое исследование, уретроцистоскопию с биопсией.

Результаты. У пациенток изучаемой когорты отмечена высокая распространенность гинекологических заболеваний, преимущественно воспалительного генеза. НДСТ диагностировали у 73,5% женщин. При НДСТ значительно чаще встречались расстройства мочеиспускания. Выявлена тенденция к снижению уровня эстрадиола и повышению концентраций ТТГ, пролактина, кортизола. Установлено, что при хроническом цистите имеют место различные варианты изменений стенки мочевого пузыря, наиболее выраженные на фоне наличия НДСТ.

Заключение. На характер воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря значительное влияние оказывают гипозэстрогения и наличие НДСТ. Логично предположить, что терапия рецидивирующего цистита у женщин репродуктивного возраста будет эффективна только при адекватной коррекции гормональных нарушений и своевременном лечении сопутствующих гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: гормональный дисбаланс, хронический цистит, дисплазия соединительной ткани.



The Hormonal Status of Female Patients of Reproductive Age with Chronic Cystitis and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

N. V. Moskovenko^{1,2}, G. B. Beznoshchenko¹, M. I. Andryukhin³

¹ Omsk State Medical University

² City Hospital No. 2, Omsk

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objective: To study the hormonal status of female patients of reproductive age with chronic cystitis and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Study Design: This was a prospective cohort study.

Materials and Methods: Six hundred and fifteen female chronic cystitis patients were examined in the study. The following parameters were measured: luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, estradiol, progesterone, cortisol, and thyroid-stimulating hormone (TSH). The women were examined for clinical signs of UCTD, and connective-tissue metabolism markers were assessed. Urination disorders were assessed by the International Prostate Symptom Score. Other study methods included combined urodynamic testing and urethrocytostocopy with biopsy.

Study Results: The examination revealed a high prevalence of gynecological disorders, mostly of inflammatory origin. UCTD was diagnosed in 73.5% women; the frequency of urination disorders was significantly higher in these women. Women in the study cohort tended to have lower levels of estradiol and higher levels of TSH, prolactin, and cortisol. They also had various changes in the bladder wall, which were most significant in women with UCTD.

Conclusion: Low estradiol levels and UCTD are significant factors in the nature of inflammatory changes in the bladder wall. It would be logical to suggest that in women of reproductive age, recurrent cystitis can be effectively treated only if they receive appropriate treatment for hormonal imbalances and timely care for their gynecological comorbidities.

Keywords: hormonal imbalance, chronic cystitis, connective tissue dysplasia.

Хронический цистит — многопричинное заболевание с разнообразными факторами риска и патогенетическими механизмами, изучению которых посвящено большое количество исследований; между тем многие ключевые звенья патогенеза хронического цистита остаются недостаточно рас-

крытыми [1, 2]. Большое значение придается нарушению кровоснабжения в стенке мочевого пузыря и латентной иммунной дисфункции, однако их роль в генезе хронического цистита до конца не ясна, а результаты исследований зачастую носят противоречивый характер и остаются предметом дискуссии [3, 4].

Андрюхин Михаил Иванович — д. м. н., профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: rector@rudn.ru

Безнощенко Галина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: rector@omsk-osma.ru

Московенко Наталья Владимировна — д. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; врач БУЗОО ГБ № 2. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: moskovenko-natalya@yandex.ru

Одним из основных факторов, приводящих к формированию хронического цистита, по мнению ряда авторов, являются заболевания гениталий [5, 6]. Согласно данным некоторых исследователей, у 35–57% пациенток с гинекологическими заболеваниями имеет место стойкая дизурия [7].

Привлечение внимания клиницистов привлекает проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [8]. Многие исследования показали принципиальные различия течения некоторых заболеваний у лиц с дисплазией соединительной ткани. Однако до настоящего времени взаимосвязь хронического цистита и гормонального статуса у пациенток репродуктивного возраста практически не изучена.

Цель исследования: изучение особенностей гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста с хроническим циститом и НДСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проводили на базе урологического отделения и городского Центра патологии тазовых органов БУЗ Омской области «Городская больница № 2» в 2010–2014 гг. (главный врач — Юргель Н. Ю.).

Были обследованы 615 пациенток, страдающих хроническим циститом. Критериями включения в исследование послужили возраст 18–45 лет, длительность заболевания более года с хроническим циститом вне обострения, отсутствие признаков воспалительного процесса. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, беременность, лактация, длительность заболевания менее года, отказ от участия в исследовании.

Всем женщинам проводили оценку анамнестических и клинических данных, лабораторные (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), инструментальные (УЗИ органов малого таза) и микробиологические (мазок вагинального секрета и содержимого цервикального канала, уретры на флору, изучение проб мочи) исследования. Определяли уровни ЛГ и ФСГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ).

Для оценки тяжести расстройств мочеиспускания использовали оценочную шкалу International Prostate Symptom Score, проводили комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ). Состояние слизистой оболочки мочевого пузыря и уретры оценивали, выполняя цистоуретроскопию с биопсией. Полученный материал подвергали электронно-микроскопическому, гистологическому, гистохимическому исследованиям; производили фотосъемку и морфометрический анализ изображений (Open source software Artweaver 1/1©2001–2010 Boris Eyrich Software и OpenOffice org. 3.2.1. 000 320m18 (BUILD: 9502) © 2000, 2010 Oracle Inc.). Высчитывали площадь, занятую участками стромы и переходным эпителием, суммарную площадь просвета сосудов стромы и воспалительного инфильтрата, площадь очагов склероза. Полученные значения выражали в процентах от общей площади всех фрагментов ткани мочевого пузыря.

Анализ фенотипических признаков НДСТ включал их качественный и количественный учет. Для выявления внешних признаков дисплазии и висцеральных проявлений НДСТ (малые аномалии сердца, аномалии положения ободочной кишки, почек и мочевыводящих путей, пролапс гениталий, варикозная болезнь нижних конечностей, нефроптоз) использовали таблицу, предложенную Г. И. Нечаевой (2000). На основании наличия у пациентки трех и более внешних признаков или двух главных признаков устанавливали НДСТ.

Определяли уровни экскреции с мочой гликозаминогликанов (спектрофотометрическим методом), оксипролина (в комплексе органических кислот с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии) и дезоксипиридинолина (ИФА); в крови выявляли концентрацию С-концевых телопептидов (иммуноферментным методом), оксипролина (в комплексе органических кислот с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии), магния.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica for Windows 6.0. Использовали однофакторный дисперсионный анализ; значимость различий между средними величинами и относительными показателями оценивали с применением критерия Стьюдента. Анализ зависимостей осуществляли, используя корреляционный метод Пирсона и метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составлял $29,2 \pm 7,9$ года, у 68,7% возраст не превышал 33 лет. Продолжительность заболевания у большинства (82,5%) достигала $5,6 \pm 1,1$ года. Установлена высокая распространенность среди участниц исследования хронического бронхита и тонзиллита (43,7%), хронического необструктивного пиелонефрита (38,5%), заболеваний опорно-двигательного аппарата (63,9%) и синдрома раздраженного кишечника (76,0%).

Средний возраст менархе составлял $12,6 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность цикла — $28,8 \pm 1,3$ дня. Отмечены высокая частота аномальных маточных кровотечений (67,8%), вторичной дисменореи (43,9%), длительного (в среднем $5,8 \pm 0,7$ года) использования внутриматочного контрацептива (42,9%). Обращает внимание высокая частота абортов в анамнезе (68,1%), протекавших с осложнениями. Частота оперативных вмешательств достигала 44,9%.

Среди гинекологических заболеваний преобладали хроническая воспалительная болезнь матки, сальпингит и оофорит (76,3%), вульвовагинит и цервицит (49,4%) и невоспалительные болезни влагалища (57,1%), при которых значительно увеличивается риск инфекции нижних мочевыводящих путей. Почти у каждой четвертой пациентки (22,3%) выявлена миома матки малых размеров, у каждой пятой (20,2%) — опущение стенок влагалища и матки I–II степени. Вторичное бесплодие имело место у 11,5% женщин.

При осмотре у 452 (73,5%) пациенток выявлены внешние признаки и висцеральные проявления НДСТ (малые аномалии сердца, аномалии положения ободочной кишки, почек и мочевыводящих путей, пролапс гениталий, варикозная болезнь нижних конечностей, нефроптоз). В среднем число внешних признаков НДСТ у этих женщин составило $7,6 \pm 0,5$. У участниц с НДСТ по сравнению с женщинами без нее в крови были повышены уровни оксипролина ($169,4 \pm 12,6$ ммоль/л против $125,7 \pm 11,2$ ммоль/л), С-концевых телопептидов ($0,74 \pm 0,3$ нг/мл против $0,42 \pm 0,05$ нг/мл) и коллагена I типа ($0,77 \pm 0,21$ нг/мл против $0,39 \pm 0,02$ нг/мл; $p < 0,001$). Уровень магния при НДСТ был снижен ($0,797 \pm 0,23$ ммоль/л против $0,969 \pm 0,18$ ммоль/л; $p < 0,01$).

В зависимости от наличия признаков НДСТ и сопутствующих гинекологических заболеваний участницы были разделены на три группы. Пациентки с хроническим циститом без признаков НДСТ и сопутствующих гинекологических болезней составили I группу ($n = 69$), 94 женщины с хроническим циститом, сопутствующими гинекологическими

заболеваниями и без признаков НДСТ — II группу, 452 пациентки с хроническим циститом и НДСТ — III группу.

Пациентки предъявляли жалобы на дизурию (табл. 1, 2). Женщинам III группы в большей мере были свойственны такие расстройства мочеиспускания, как ноктурия, ургентное и стрессовое недержание мочи, затрудненное мочеиспускание; для них была характерна значительная частота умеренных и тяжелых расстройств. Эти пациентки значимо чаще ($p < 0,001$) указывали на нарушения мочеиспускания в детском возрасте (41,6% против 20,3% и 23,4% в I и II группах) и расстройства мочеиспускания у близких родственников по женской линии (48,7% против 8,7% и 10,6% в I и II группах).

По данным КУДИ, у 46,4% женщин I группы, у 51,1% II группы и у 67,7% III группы наблюдали гиперактивность детрузора. Ощущение первого позыва возникало при малом наполнении мочевого пузыря.

Наблюдалось снижение цистометрической емкости мочевого пузыря и колебания внутрипузырного давления с максимальной амплитудой $35,3 \pm 13,7$ см вод. ст., внутриуретрального давления — $5,2 \pm 1,4$ см вод. ст. Признаки дисфункционального (обструктивного) мочеиспускания выявлены у 11,6% пациенток I группы, у 34,0% II группы и у 38,1% III группы. По данным цистоманометрии, отмечена норморефлексия детрузора, при профилометрии уретры выявили повышение максимального внутриуретрального давления до $86,4 \pm 9,5$ см вод. ст. и отсутствие падения его во время мочеиспускания, что косвенно указывало на возможную детрузор-сфинктерную диссенергию. По данным профилометрии уретры, у 10,1% пациенток I группы, у 19,1% II группы и у 30,5% III группы независимо от возраста было зарегистрировано достоверное снижение максимального уретрального

и запирательного давления, что клинически проявлялось эпизодами недержания мочи при напряжении.

Цистоскопическая картина отличалась различной степенью выраженности процесса. У женщин I и II групп в сравнении с пациентками III группы значительно чаще обнаруживали явления катарального цистита ($p < 0,01$), на фоне которого визуализировали единичные геморрагии (34,8% и 17,0% против 9,9% в III группе), фолликулярные (27,5% и 27,6% против 13,9%) и кистозные (11,5% и 12,8% против 7,3%) элементы, в III группе — лейкоплакию мочевого пузыря (89,4% против 18,8% и 25,5% в I и II группах; $p < 0,001$).

Гистологическое исследование выполнено у 65 женщин из I, 88 из II и 427 из III группы. Степень морфологических изменений в стенке мочевого пузыря варьировала. Невыраженные изменения отмечены у 33,3% пациенток I, у 31,8 II и у 30,8% III группы, умеренные — у 42,0%, 36,4% и 40,3%; выраженные — у 24,6%, 22,7% и 28,9% больных соответственно. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что основным эндоскопическим и морфологическим вариантом структурной реорганизации слизистой оболочки мочевого пузыря у пациенток с НДСТ явилась плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия ($p < 0,01$ для сравнения с I и II группами).

Согласно современным представлениям о нарушении регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки в условиях хронического воспаления, образование в мочевом пузыре многослойного плоского эпителия связано с тем, что среди всех форм эпидермального эпителия многослойный плоский эпителий является наиболее устойчивым к длительному воздействию неблагоприятных факторов [3].

На основании данных морфометрического анализа (табл. 3) выявлено, что у пациенток с НДСТ площадь, занятая переходным эпителием, и степень образования

Таблица 1

Выраженность отдельных симптомов у участниц исследования

Симптомы	I группа (n = 69)			II группа (n = 94)			III группа (n = 452)		
	выраженность, M ± σ	кол-во женщин		выраженность, M ± σ	кол-во женщин		выраженность, M ± σ	кол-во женщин	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Частота мочеиспусканий, раз в сутки	11,6 ± 3,6	69	100,0	13,0 ± 4,8	94	100,0	15,2 ± 4,2*	452	100,0
Частота императивных позывов, раз в сутки	3,9 ± 0,4	42	60,9	5,5 ± 0,9	31	33,0	7,8 ± 1,4**	378	83,6**
Частота ургентного недержания, раз в сутки	2,7 ± 0,5	37	53,6	2,9 ± 0,5	54	57,4	4,1 ± 0,8***	301	66,6*
Ноктурия, более двух раз за ночь	2,8 ± 0,9	26	37,7	3,1 ± 1,2	36	38,3	3,2 ± 1,4	232	51,3**
Недержание мочи при напряжении, раз в сутки	2,1 ± 0,3	7	10,1	3,3 ± 0,8	18	19,1	3,7 ± 0,4	138	30,5
Затрудненное мочеиспускание, раз в сутки	3,0 ± 0,6	8	11,6	4,4 ± 0,2	32	34,0	6,7 ± 0,4**	172	38,1*

Примечание. Отличия от I и II групп достоверны: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$; (***) — $p < 0,001$.

Таблица 2

Оценка расстройств мочеиспускания у участниц исследования по International Prostatic Symptom Score

Расстройства мочеиспускания	I группа (n = 69)			II группа (n = 94)			III группа (n = 452)		
	баллы, M ± σ	кол-во женщин		баллы, M ± σ	кол-во женщин		баллы, M ± σ	кол-во женщин	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Легкие	5,1 ± 1,4	39	56,5	5,3 ± 2,3	42	44,7	6,2 ± 2,7*	72	15,9*
Умеренные	11,9 ± 2,1	21	30,4	12,1 ± 3,1	32	34,0	13,8 ± 3,7*	224	49,6*
Тяжелые	21,9 ± 1,9	9	13,1	26,3 ± 1,9	20	21,3	28,9 ± 2,0**	156	34,5*

Примечание. Отличия от I и II групп достоверны: (*) — $p < 0,05$; (**) — $p < 0,01$.

новых капилляров в строме стенки мочевого пузыря были достоверно меньше, а площадь воспалительного инфильтрата, соединительной ткани — больше.

У пациенток III группы в слизистом и подслизистом слоях обнаруживали разрастания волокнистой или фиброзной соединительной ткани с лимфогистиоцитарной инфильтрацией различной степени выраженности. Состав воспалительного инфильтрата также различался в зависимости от наличия фенотипических признаков НДСТ. У женщин с НДСТ преобладали лимфоидные элементы, плазматические клетки, макрофаги, а лейкоциты встречались в небольших количествах; отмечены дистрофические изменения переходного эпителия. У пациенток без НДСТ лейкоциты обнаруживали в большем количестве ($p < 0,05$).

Морфологические изменения сосудов стенок мочевого пузыря указывали на расстройства внутрисосудной гемодинамики. Наблюдалось изменение формы микрососудов, их извитость (особенно посткапилляров и венул), полнокровие венул и капилляров. Гипоксия в результате ишемии, по мнению В. Л. Вишневого и соавт. (2010), является одним из ведущих механизмов нарушения резервуарной функции мочевого пузыря. При этом способность гладких мышц к расслаблению снижается, что в мочевом пузыре проявляется нарушением адаптации детрузора в фазу накопления, а клинически — малой емкостью и симптомами гиперактивного мочевого пузыря [9].

Установлено, что на характер воспалительного процесса в уретелии и влагалище женщин репродуктивного возраста значительное влияние оказывают уровни гонадотропных гормонов и эстрадиола. При катаральном цистите изменений их содержания не отмечено. У пациенток с умеренными и выраженными изменениями в стенке мочевого пузыря выявлены повышенные концентрации ЛГ и ФСГ, тенденция к снижению или низкий уровень эстрадиола. У участниц с плоскоклеточной метаплазией переходного эпителия наблюдали более значительное повышение концентрации гонадотропных гормонов и достоверное снижение содержания эстрадиола (табл. 4).

Результаты исследования показали, что для 38,5% женщин II группы и 79,5% III группы характерна гипоестрогения. Обращает на себя внимание, что уровень эстрадиола изначально был значимо ниже в группе женщин с НДСТ по сравнению с пациентками I и II групп, вместе с тем концентрация эстрадиола в крови у участниц I группы была в пределах возрастных норм. Следовательно, женщины репродуктивного возраста с хроническим циститом и НДСТ имеют пониженный уровень эстрадиола как относительно нормативных значений, так и в сравнении с женщинами того же возраста, но без признаков соединительнотканной дисплазии.

Кроме того, у женщин с НДСТ выявлена тенденция к росту содержания в крови ряда стресс-индуцированных гормонов (ТТГ и пролактина, кортизола), что может свидетельствовать

Таблица 3

Отношение площади тканевых структур стенки мочевого пузыря к площади среза, % ($P \pm m$)

Группы	Площадь воспалительного инфильтрата	Площадь сосудов	Площадь стромы	Площадь эпителия	Площадь соединительной ткани
I (n = 65)	10,0 ± 1,2	27,2 ± 1,3	60,5 ± 5,2	37,1 ± 1,5	17,3 ± 3,5
II (n = 88)	9,7 ± 2,0	26,7 ± 2,9	63,6 ± 4,7	35,4 ± 1,7	19,9 ± 2,4
III (n = 427)	18,5 ± 1,7	10,7 ± 1,5	85,3 ± 6,2	14,7 ± 2,9	23,7 ± 1,9
P_{I-III}	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01
P_{II-III}	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Таблица 4

Гормональный профиль пациенток с хроническим циститом, $M \pm \sigma$

Гормоны	I группа	II группа	III группа
<i>I фаза менструального цикла</i>			
Пролактин, МЕ/л (норма: 40–530)	511,2 ± 24,1	893,1 ± 56,8*	998,6 ± 34,1*, **
Тиреотропный гормон, мМЕ/л (норма: 0,17–4,07)	1,8 ± 0,1	2,5 ± 0,2	4,0 ± 0,4*, **
Кортизол, нмоль/л (норма: 138–640)	309,6 ± 18,9	388,1 ± 11,1	595,6 ± 31,6*, **
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л (норма: 0,5–14,0)	6,6 ± 1,7	17,6 ± 1,8*	15,2 ± 1,4*, **
Эстрадиол, пмоль/л (норма: 110–550)	334,7 ± 5,3	125,5 ± 14,5*	98,7 ± 13,9*
<i>Середина цикла</i>			
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л (норма: 10,6–44,6)	29,3 ± 3,1	47,2 ± 3,3*	49,1 ± 2,8*, ***
Эстрадиол, пмоль/л (норма: 350–600)	413,9 ± 19,2	316,7 ± 8,6*	279,4 ± 5,7*, **
<i>II фаза менструального цикла</i>			
Прогестерон, нмоль/л (норма: 6,9–56,6)	45,2 ± 3,6	52,4 ± 3,8	45,5 ± 10,6***
Эстрадиол, пмоль/л (норма: 200–400)	270,9 ± 20,9	193,7 ± 8,2*	137,5 ± 5,2*, **

Примечания.

1. Отличия от I группы достоверны: (*) — $p < 0,01$.

2. Отличия от II группы достоверны: (**) — $p < 0,001$; (***) — $p < 0,01$.

об имеющемся напряжении в работе адаптационно-компенсаторных механизмов. Гипоэстрогения имела различный генез и была обусловлена уменьшением овариального резерва яичников, высокими уровнями пролактина, кортизола. В некоторых случаях имело место сочетание причин, приводящих к гипоэстрогении.

Конечно, сниженный уровень эстрадиола не является непосредственной причиной хронического цистита и функциональных расстройств мочеиспускания у женщин с НДСТ, однако усугубляет течение данных заболеваний. Доказано, что бактериальная обсемененность мочевого пузыря — только предпосылка к воспалению, реализация же его происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря [1]. В защитной системе его слизистой оболочки важная роль отводится поверхностному слою гликоаминогликанов (муцину), выполняющему различные защитные функции, включая антиадгезивную. Образование муцина у женщин — в основном гормонозависимый процесс: эстрогены влияют на его синтез, а прогестерон — на выделение его эпителиальными клетками [5]. Эта функция утрачивается при разрушении защитного слоя на фоне эстрогенного дефицита, являющегося одной из причин урогенитальных расстройств [6].

Доказано, что в условиях эстрогенного дефицита истончается или местами вовсе исчезает мукополисахаридный слой, появляются признаки демиелинизации нервных окончаний, наблюдается изменение свойств миоцитов [2]. Эти изменения приводят к быстрому распространению возбуждения с последующим хроническим сокращением детрузора и сфинктера, сопровождающимся его хроническим спазмом и ишемией, что еще больше усугубляет течение и ухудшает прогноз заболевания. По той же причине значительно снижаются антибактериальные свойства слизистой — развива-

ется локальная иммунодепрессия, что приводит к учащению атак бактериального цистита [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет заключить, что у женщин репродуктивного возраста на характер воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря значительное влияние оказывают гормональный дисбаланс и наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Для пациенток с умеренными и выраженными изменениями в стенке мочевого пузыря характерны повышенные концентрации ЛГ и ФСГ, тенденция к снижению или низкий уровень эстрадиола; не отмечены изменения уровней гонадотропных гормонов и эстрадиола у пациенток с катаральным циститом.

Морфологические изменения в стенке мочевого пузыря у женщин с гормональным дисбалансом и НДСТ характеризуются разрастанием волокнистой или фиброзной соединительной ткани с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и незначительной примесью лейкоцитов. При этом площадь, занятая переходным эпителием, и степень образования новых капилляров в строме стенки мочевого пузыря меньше, а площадь воспалительного инфильтрата, соединительной ткани — больше в сравнении с пациентками без НДСТ.

Выраженность функциональных нарушений у женщин с НДСТ и гормональным дисбалансом больше, нежели у пациенток без этих состояний.

Полученные закономерности свидетельствуют, что терапия рецидивирующего цистита у женщин репродуктивного возраста будет эффективна только при адекватной коррекции гормональных нарушений и своевременном лечении сопутствующих гинекологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибишев Х. С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология*. 2014; 5: 30–4. [Ibisev Kh. S. Nekotorye aspekty lecheniya persistiruyushchei infektsii nizhnikh mochevyvodyashchikh putei u zhenshchin. *Urologiya*. 2014; 5: 30–4. (in Russian)]
2. Лоран О. Б., Писарев С. А. Морфологическая характеристика гиперактивности мочевого пузыря. *Consilium Medicum. Экстра-выпуск*. М.: Media Medica; 2006: 5. [Loran O. B., Pisarev S. A. Morfologicheskaya kharakteristika giperaktivnosti mochevogo puzyrya. *Consilium Medicum. Ekstravyпуск*. М.: Media Medica; 2006: 5. (in Russian)]
3. Неймарк А. И., Раздольская М. В., Сизов К. А. Коррекция нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. *Казанский мед. журн.* 2012; 93(1): 48–52. [Neimark A. I., Razdol'skaya M. V., Sizov K. A. Korrektsiya narushenii mikrotsirkulyatsii v stenke mochevogo puzyrya. *Kazanskii med. zhurn.* 2012; 93(1): 48–52. (in Russian)]
4. Перепанова Т. С., Ганковская Л. В., Волкова Е. М., Свитич О. А., Греченко В. В., Беренштейн А. В. Состояние врожденного иммунитета слизистых оболочек у пациенток с рецидивирующим бактериальным циститом. *Урология*. 2014; 4: 30–2. [Perepanova T. S., Gankovskaya L. V., Volkova E. M., Svitich O. A., Grechenko V. V., Berenshtein A. V. Sostoyanie vrozhdennoho immuniteta slizistykh obolochek u patsientok s retsidiviruyushchim bakterial'nym tsistitom. *Urologiya*. 2014; 4: 30–2. (in Russian)]
5. Котенко А. А., Смелышева Л. Н., Котенко И. Н. Особенности вегетативной и гормональной регуляции у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. *Урология*. 2015; 3: 24–8. [Ko-

- tenko A. A., Smelysheva L. N., Kotenko I. N. Osobennosti vegetativnoi i gormonal'noi regulyatsii u zhenshchin s sindromom giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Urologiya*. 2015; 3: 24–8. (in Russian)]
6. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. *Урология*. 2013; 1: 41–3. [Kul'chavenya E. V., Brizhatyuk E. V., Khomyakov V. T. Chastota vozniknoveniya tsistita v zavisimosti ot vida kontratseptsii. *Urologiya*. 2013; 1: 41–3. (in Russian)]
7. Неймарк А. И., Шелковикова Н. В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 34–7. [Neimark A. I., Shelkovikova N. V. Khronicheskii endometrit kak prichina retsidiviruyushchego tsistita, oslozhnennogo sindromom tazovoi boli, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 34–7. (in Russian)]
8. Бурлев В. А., Дубинская Е. Д. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. *Пробл. репродукции*. 2012; 2: 8–14. [Burlev V. A., Dubinskaya E. D. Fenotipicheskie osobennosti nedifferentsirovannykh form displazii soedinitel'noi tkani u patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami. *Probl. reproduktivnoi tkani i patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami. Probl. reproduktivnoi tkani i patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami. Probl. reproduktivnoi tkani i patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami. Probl. reproduktivnoi tkani i patsientok s tazovymi peritoneal'nymi spaikami.* 2012; 2: 8–14. (in Russian)]
9. Вишневецкий Е. Л., Лоран О. Б., Саенко В. Е. Симпатическая гиперактивность и резервуарная функция мочевого пузыря у мужчин. *Урология*. 2010; 5: 57–60. [Vishnevskii E. L., Loran O. B., Saenko V. E. Simpaticheskaya giperaktivnost' i rezervuarnaya funktsiya mochevogo puzyrya u muzhchin. *Urologiya*. 2010; 5: 57–60. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Московенко Н. В., Безнощенко Г. Б., Андриухин М. И. Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Доктор.Ру*. 2017. № 7 (136). С. 46–50.

Citation format for this article:

Moskovenko N. V., Beznoshchenko G. B., Andryukhin M. I. The Hormonal Status of Female Patients of Reproductive Age with Chronic Cystitis and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia. *Doctor.Ru*. 2017; 7(136): 46–50.



Сравнительное исследование сексуальной функции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых мужчин с помощью анкеты The European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire

Т. Кураковас¹, Н. Н. Стеняева², Т. Башмакова³, Л. Лашайтэ¹, В. Урбанавичус³, Н. Сметанина¹, Р. Веркаускиенэ¹, В. Матулявичус¹, И. Матулявичутэ¹, Д. Ф. Хритинин⁴

¹ Медицинская академия Литовского университета наук о здоровье, г. Каунас

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

³ Центр эндокринологии Вильнюсского университета

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель работы: изучение различных аспектов сексуального функционирования больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и здоровых мужчин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. По инструкции анкету переводили две пары переводчиков с дальнейшей оценкой независимых экспертов. Перевод осуществлялся с английского на русский язык и обратно до достижения согласованности англо- и русскоязычной версий. С помощью анкеты EMAS-SFQ опрошены 203 человека 26–36 лет: 81 участник исследования The Reproductive Function of Estonian, Latvian and Lithuanian Young Men 2003–2004 гг. и 122 больных СД1 из регистра СД Литвы.

Результаты. Методом двойного прямого и обратного перевода с экспертной оценкой получена русифицированная версия EMAS-SFQ «Анкета для оценки сексуальной функции у мужчин». Она является современным инструментом для изучения особенностей сексуального функционирования мужчин (коэффициент альфа Кронбаха $\alpha_{st} = 0,8$).

Показатели общей сексуальности, сексуального дистресса, изменений сексуального функционирования в течение 1 года значимо не различались у здоровых мужчин и участников EMAS 40–49 лет. У больных СД1 эти параметры существенно не отличаются от показателей участников EMAS 50–59 лет, значимым было только отличие степени сексуального дистресса.

Мастурбаторная активность у больных СД1 была существенно ниже, а сексуальный дистресс выше по сравнению со здоровыми мужчинами уже в течение первых 10 лет болезни, а общая сексуальность и эректильная функция становились у них значимо ниже, чем у здоровых, только спустя 10 лет заболевания.

Заключение. С помощью русифицированной версии EMAS-SFQ «Анкета для оценки сексуальной функции у мужчин» у больных СД1 можно выявить нарушения сексуальной функции уже через год от начала заболевания, а спустя 10 лет — статистически значимые сниженные общую сексуальность и эректильную функцию. Эта анкета может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: сексуальное здоровье мужчин, опросник The European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire, сахарный диабет 1 типа.

Comparison of Sexual Function in Male Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Healthy Men Based on the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire

T. Kurakovas¹, N. N. Stenyaeva², T. Bashmakova³, L. Lašaitė¹, V. Urbanavičius³, N. Smetanina¹, R. Verkauskienė¹, V. Matulevičius¹, I. Matulevičiūtė¹, D. F. Chritinin⁴

¹ Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas

² V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

³ The Center of Endocrinology at Vilnius University

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Paper: To study various aspects of sexual function in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and healthy men of reproductive age.

Materials and Methods: As stated in the instructions provided by the questionnaire's authors, the translation was done by two pairs of translators and then evaluated by independent reviewers.

The English-Russian translation was back-translated from Russian into English until the English and Russian versions were fully matched.

EMAS-SFQ was completed by 203 people, aged 26 to 36: 81 subjects who had participated in the Reproductive Function of Estonian, Latvian and Lithuanian Young Men study (2003–2004) and 122 T1DM patients selected from the Lithuanian Diabetes Registry.

Study Results: The method of double forward and back translations, with expert evaluation, was applied to produce a Russian version of the EMAS-SFQ. It is an up-to-date tool for evaluating specific aspects of male sexual function (Cronbach's alpha $\alpha_{st} = 0.8$).

Башмакова Татьяна — ординатор по эндокринологии Центра эндокринологии факультета медицины Вильнюсского университета. LT-03225, Литва, г. Вильнюс, ул. Университетская, д. 3. E-mail: tatjanka45@gmail.com

Веркаускиенэ Раса — д. м. н., профессор, директор Института эндокринологии Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: rasa.verkauskiene@gmail.com

Кураковас Томас — студент 5-го курса факультета медицины Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: tomas.kurakovas@gmail.com

Лашайтэ Лина — медицинский психолог, старший научный сотрудник Института эндокринологии Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: linlasla@yahoo.com

Матулявичус Валентинас — хабилитированный д. м. н., старший научный сотрудник Института эндокринологии Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: valentinasmatulevicius@ymail.com

(Окончание на с. 52.)



Overall sexual functioning, sexual functioning-related distress, and changes in sexual functioning over a period of one year were not different to any significant degree in healthy men and EMAS participants, aged 40 to 49. In T1DM subjects, these parameters were not significantly different from those in EMAS participants, aged 50 to 59, with the exception of a significant difference in the degree of sexual distress.

During their first ten years with diabetes, T1DM patients had significantly lower masturbation scores and significantly higher sexual functioning-related distress scores than healthy men; while overall sexual functioning and erectile function scores became significantly lower only after 10 years of the disease.

Conclusion: In male patients with T1DM, the Russian version of the EMAS-SFQ identifies sexual dysfunction within the first year of the disease and a statistically significant reduction in overall sexual functioning and erectile function after the first 10 years. This questionnaire may be recommended for wide use in clinical practice.

Keywords: male sexual health, the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire, type 1 diabetes mellitus.

Появление на рынке препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа коренным образом изменило исследование, диагностику и лечение эректильной дисфункции у мужчин. Если раньше они были специально-стью урологов, то сейчас большинство больных эректильной дисфункцией могут получить профессиональную помощь, обращаясь к семейным врачам, терапевтам, кардиологам и эндокринологам.

В мире исследование сексуальной функции человека производится различными способами, включающими анкетированные опросы [1]. Для изучения особенностей сексуального функционирования мужчин в эпидемиологическом исследовании The European Male Ageing Study (EMAS) была создана, ратифицирована и применена анкета для оценки сексуальной функции Sexual Function Questionnaire (SFQ) [2].

Анкеты заполнили 3369 мужчин 40–79 лет из 8 европейских исследовательских центров: Флоренции (Италия), Лёвена (Бельгия), Мальмё (Швеция), Манчестера (Великобритания), Сантьяго-де-Компостела (Испания), Лодзи (Польша), Сегеда (Венгрия) и Тарту (Эстония). Результаты исследования широко представлены в публикациях в различных научных журналах [3–5]. Данная анкета оказалась особенно интересной и перспективной, так как отражала не только нарушение эректильной функции, но и другие аспекты сексуального здоровья мужчины.

В связи с этим EMAS-SFQ была в соответствии с рекомендациями ее разработчиков переведена на литовский язык и использована для исследования сексуального функционирования здоровых мужчин 26–36 лет (2013–2014) [6, 7]. Возрастная выборка участников исследования определялась тем, что ранее они же участвовали в международном исследовании The Reproductive Function of Estonian, Latvian and Lithuanian Young Men (1999–2004), в котором, помимо Института эндокринологии Медицинской академии Литовского университета, принимали участие центры андрологии Дании, Швеции, Норвегии, Латвии, Литвы и Эстонии [8]. В дальнейшем показательность полученных с помощью опросника EMAS-SFQ результатов была подтверждена при изучении сексуального функционирования больных СД1 [8–10]. В проведенных ранее исследованиях чаще всего опрашивали пациентов с СД1 без контрольной группы. Мы хотели сравнить их со здоровыми людьми,

используя самый современный метод — с помощью анкеты EMAS-SFQ.

Цель работы: изучение с помощью опросника EMAS-SFQ различных аспектов сексуального функционирования больных СД1 и здоровых мужчин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования был осуществлен перевод опросника EMAS-SFQ с английского на русский язык. Разрешение на перевод с английского на русский язык было получено от авторов анкеты EMAS-SFQ доктора D. O'Connor, профессоров I. Huhtaniemi, J. Finn и F. Wo. По их рекомендации применялась методика двустороннего перевода.

1. Переводчик первой пары переводил предоставленную анкету с оригинального (английского) на русский язык, а второй производил обратный перевод. Затем оба переводчика обсуждали результаты и согласовывали наиболее точный русскоязычный вариант.
2. Вторая пара переводчиков производила точно такую же процедуру и предоставляла свой вариант на русском языке.
3. Окончательный вариант русскоязычной версии EMAS-SFQ представляли на рассмотрение двум парам экспертов, в каждую из которых входил англоязычный филолог.
4. Оценка экспертов:
 - 4.1. если эксперты считали, что первый и второй варианты идентичны по смыслу и грамматике, то отмечали его «0»;
 - 4.2. если первый вариант перевода оказывался наиболее правильным, то эксперты ставили оценку «1,1»;
 - 4.3. аналогично оценивали и второй вариант перевода;
 - 4.4. если мнения экспертов не сходились, то отмечали «1,2» или «2,1», далее обе пары экспертов обсуждали и выбирали соответствующий вариант.

Таким способом была создана окончательная русскоязычная версия EMAS-SFQ.

В исследовании приняли участие 203 человека 26–36 лет: 122 больных СД1 из регистра СД Литвы и 81 участник исследования The Reproductive Function of Estonian, Latvian and Lithuanian Young Men 2003–2004 гг. Для оценки особенностей сексуального функционирования применялась «Анкета для оценки сексуальной функции у мужчин»

Матулявичутэ Индрэ — ординатор по офтальмологии Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: indrematule@yahoo.com

Сметанина Наталья — докторант Медицинской академии Литовского университета наук о здоровье. LT-50009, Литва, г. Каунас, ул. Эйвяню, д. 2. E-mail: natalija.smetanina@gmail.com

Стеняева Наталья Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НЦАНП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: nataliasten@mail.ru

Урбанавичус Вайдотас — профессор Центра эндокринологии факультета медицины Вильнюсского университета. LT-03225, Литва, г. Вильнюс, ул. Университетская, д. 3. E-mail: vaidotas.urbanavicius@santa.lt

Хритинин Дмитрий Федорович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: nataliasten@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 51.)

(EMAS-SFQ). Заполненную анкету каждый участник отправил по почте. Результаты были проанализированы по пяти показателям: общая сексуальность, сексуальный дистресс, мастурбаторная активность, изменения сексуального функционирования в течение 1 года и эректильная функция. Подсчет результатов осуществляли двумя способами, которые использовались в EMAS: в баллах [2] и процентах [3].

Для проведения данного исследования получено разрешение от центра биоэтики Литовского университета наук о здоровье ВЕС-MF-714 08.04.2013 г. Все мужчины были подробно проинформированы и свое участие подтвердили подписью.

Статистическую обработку результатов производили с использованием IBM SPSS версии 20.0. Критерий χ^2 и критерий Краскела — Уоллиса применяли для независимых образцов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разрешение на перевод EMAS-SFQ получили 10 февраля 2014 г. В анкете указаны 197 позиций для перевода. Первая пара предоставила свой согласованный вариант на русском языке 5 февраля 2015 г., вторая пара — 25 февраля 2015 г. Окончательную версию EMAS-SFQ на русском языке эксперты проанализировали 22 апреля 2015 г.

Результат прямого и обратного перевода совместно с экспертной оценкой — создание версии EMAS-SFQ на русском языке. Предложено название «Анкета для оценки сексуальной функции у мужчин». Установлено, что она является надежным инструментом анализа особенностей сексуального функционирования мужчин (коэффициент альфа Кронбаха $\alpha_{st} = 0,8$).

Основные параметры сексуального функционирования больных СД1 и здоровых участников данного исследования, а также участников исследования EMAS [3] представлены в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1

Основные параметры сексуального функционирования больных сахарным диабетом 1 типа, здоровых участников и участников The European Male Ageing Study (EMAS) разных возрастных групп [2], баллы (M \pm SD)

Параметры	Больные сахарным диабетом 1 типа ₁ (n = 122)	Здоровые участники исследования ₂ (n = 81)	EMAS 40–49 ₃ (n = 365)	EMAS 50–59 ₄ (n = 462)	EMAS 60–69 ₅ (n = 435)	EMAS ≥ 70 ₆ (n = 338)	P
Общая сексуальность	18,4 \pm 6,5	21,4 \pm 5,9	20,4 \pm 4,8	18,4 \pm 5,5	14,6 \pm 6,8	10,3 \pm 6,8	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0020$ $p_{2-3} > 0,0500$ $p_{1-4} > 0,0500$ $p_{2-4} < 0,0005$ $p_{1-5} < 0,0001$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{1-6} < 0,0001$ $p_{2-6} < 0,0001$
Мастурбаторная активность	1,3 \pm 1,6	2,5 \pm 2,0	1,4 \pm 1,7	1,2 \pm 1,5	0,8 \pm 1,3	0,5 \pm 1,1	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} > 0,0500$ $p_{2-3} < 0,0003$ $p_{1-4} > 0,0500$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{1-5} < 0,0050$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{1-6} < 0,0001$ $p_{2-6} < 0,0001$
Сексуальный дистресс	3,7 \pm 4,4	1,6 \pm 1,0	1,3 \pm 2,3	2,2 \pm 3,3	2,6 \pm 3,7	2,1 \pm 3,3	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} > 0,0500$ $p_{1-4} < 0,0010$ $p_{2-4} < 0,0020$ $p_{1-5} < 0,0100$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{1-6} < 0,0010$ $p_{2-6} < 0,0500$
Изменения сексуального функционирования в течение 1 года	-1,0 \pm 2,4	-0,4 \pm 1,3	-0,4 \pm 1,7	-1,2 \pm 2,2	-2,0 \pm 2,9	-2,3 \pm 3,3	$p_{1-2} < 0,0330$ $p_{1-3} < 0,0500$ $p_{2-3} > 0,0500$ $p_{1-4} > 0,0500$ $p_{2-4} < 0,0001$ $p_{1-5} < 0,0010$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{1-6} < 0,0001$ $p_{2-6} < 0,0001$

Основные параметры сексуальности больных сахарным диабетом 1 типа с разной продолжительностью болезни и здоровых участников исследования [7, 8], баллы (M ± SD)

Параметры	Больные сахарным диабетом 1 типа				Здоровые участники исследования (n = 81)
	0–9 лет (n = 33)	10–19 лет (n = 45)	20–29 лет (n = 39)	0–33 года (n = 122)	
Общая сексуальность	18,8 ± 6,8 p > 0,05	19,2 ± 5,3 p < 0,026	17,7 ± 7,3 p < 0,01	18,4 ± 6,5 p < 0,0001	21,4 ± 5,9
Мастурбаторная активность	1,2 ± 1,4 p < 0,001	1,3 ± 1,8 p < 0,003	1,3 ± 1,6 p < 0,003	1,3 ± 1,6 p < 0,0001	2,5 ± 2,0
Сексуальный дистресс	3,8 ± 4,1 p < 0,0001	3,5 ± 4,7 p < 0,026	3,8 ± 4,4 p < 0,003	3,7 ± 4,4 p < 0,0001	1,6 ± 1,0
Эректильная функция	2,3 ± 0,8 p > 0,05	2,1 ± 0,9 p < 0,0018	2,1 ± 0,8 p < 0,001	2,2 ± 0,8 p < 0,00001	2,6 ± 0,5
Изменения сексуального функционирования в течение 1 года	-0,8 ± 2,2 p > 0,05	-1,0 ± 2,8 p > 0,05	-1,0 ± 1,9 p > 0,05	-1,0 ± 2,4 p < 0,033	-0,4 ± 1,3

Примечания.

1. Значения p указаны для отличия от здоровых мужчин.

2. Сахарный диабет длился 30–33 года всего лишь у 5 человек, которых не выделили в особую группу из-за малого количества.

Показатель общей сексуальности здоровых мужчин не отличался от такового у участников EMAS 40–49 лет, но был значительно выше, чем во всех других возрастных группах EMAS и у больных СД1. Мастурбаторная активность у здоровых мужчин была достоверно выше по сравнению с участниками всех остальных групп. Степень сексуального дистресса существенно не различалась у здоровых мужчин и мужчин группы EMAS 40–49 лет, у пациентов с СД1 и у участников групп EMAS 50 лет и старше она была значимо больше.

Изменения сексуального функционирования в течение 1 года практически не различались у здоровых лиц и участников EMAS 40–49 лет, но были значимо негативными по сравнению с таковыми у больных СД1 и участников EMAS 50 лет и старше. У мужчин 50 лет и старше, участвовавших в EMAS, уровень сексуального функционирования за такой же период умеренно снизился.

Было установлено, что общая сексуальность, мастурбаторная активность и изменения сексуального функционирования в течение 1 года у больных СД1 существенно не отличаются от показателей участников EMAS 50–59 лет, значимым было только отличие степени сексуального дистресса.

Из таблицы 2 видно, что мастурбаторная активность у больных СД1 значительно ниже, а сексуальный дистресс выше по сравнению со здоровыми мужчинами уже в течение первых 10 лет болезни. Значимых изменений сексуального функционирования в течение 1 года у здоровых мужчин и больных СД1 с разной продолжительностью болезни фактически не было, за исключением всех больных СД1, вместе взятых, с длительностью заболевания от 0 до 33 лет. Общая сексуальность и эректильная функция становились у лиц с СД1 значимо ниже, чем у здоровых, только спустя 10 лет болезни.

Каждый вариант ответа имеет собственное числовое значение. В конце каждого варианта проставлены баллы. Ответы на один (вопросы № 7 или № 10) или несколько вопросов определяют каждый параметр. Затем они переводятся в баллы и суммируются. Суммарный результат характеризует определенный параметр. Интерпретация анкеты представлена в таблице 3.

Низкие значения категорий «общая сексуальность», «изменения сексуального функционирования в течение 1 года» и повышенный сексуальный дистресс свидетельствуют об ухудшении половой функции мужчины. Четыре варианта ответа, характеризующие эректильную функцию, располагаются в порядке от способности «всегда» до «никогда» достичь эрекции или поддерживать ее достаточной для успешного полового акта. Восемь ответов в категории «мастурбаторная активность» описывают ее регулярность и каждый из них является нормальным показателем. Анкета EMAS-SFQ также включает в себя вопросы о статусе и состоянии отношений с партнершей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Расположение баллов во время интерпретации ответов в анкете EMAS-SFQ может осуществляться тремя способами: начиная от 0 до максимального значения [2], или от 1 до максимального значения [11], или процентного соотношения участников и определенного сексуального параметра [3]. В данной работе мы проводили оценку эректильной функции мужчины, что обратно пропорционально эректильной дисфункции [3]. В разных опубликованных статьях исследовательской группы EMAS распределение баллов в параметре «изменения сексуального функционирования в течение 1 года» трактуется по-разному: от +2 до -2 или от 1 до 5.

Модель двустороннего перевода с английского на русский язык анкеты EMAS-SFQ двумя парами переводчиков и с экспертной оценкой позволяет устранить разногласия в переводе и выбрать окончательный наилучший вариант.

В России используется краткий вопросник сексуальной функции мужчин «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ-5) [12]. Анкета EMAS-SFQ является альтернативным и более детальным инструментом и предоставляет больший спектр параметров, которые не были проанализированы ранее.

Обе анкеты могут применяться в зависимости от потребностей: краткая МИЭФ-5 для клинической практики или

Интерпретация анкеты

Параметры	Номер вопроса	Ответы	Суммарная норма
Общая сексуальность	1. Как часто Вы думаете о сексе? 5. Сколько раз Вы вступали в половую связь? 6. Помимо полового акта, как часто Вы целовались, предавались ласкам, занимались петтингом и т. п.? 17. Как часто Вы пробуждались с полной эрекцией?	Никогда ⁰ Один раз в месяц ¹ 2–3 раза в месяц ² Один раз в неделю ³ 2–3 раза в неделю ⁴ 4–6 раз в неделю ⁵ Один раз в день ⁶ Более чем один раз в день ⁷ (Баллы располагаются 0 → 7)	11–27
	13. Как часто Вы достигали оргазма/кульминации, когда Вы испытывали половое возбуждение?	Отсутствует половой акт/мастурбация ⁰ Почти никогда/никогда ¹ Иногда, намного меньше чем в половине всех случаев, в половине всех случаев ² Примерно в половине всех случаев ³ Больше чем в половине всех случаев ⁴ ; Почти всегда/всегда ⁵ (Баллы располагаются 0 → 5)	
Сексуальный дистресс	3. Обеспокоены/огорчены ли Вы текущей степенью полового влечения/желания? 8. Обеспокоены/огорчены ли Вы регулярностью своей половой активности? 11. Обеспокоены/огорчены ли Вы нынешней способностью достичь эрекции? 15. Обеспокоены/огорчены ли Вы нынешним опытом в достижении оргазма? 18. Обеспокоены/огорчены ли Вы частотой утренней эрекцией?	Ничуть ⁰ Слегка ¹ Умеренно ² Весьма ³ Чрезвычайно обеспокоен или огорчен ⁴ (Баллы располагаются 0 → 4)	1–5
Изменения сексуального функционирования в течение 1 года	4. Изменилось ли Ваше половое влечение/желание? 9. Изменилась ли частота Вашей половой жизни? 12. Изменилась ли Ваша способность достичь эрекции? 16. Изменилось ли Ваше наслаждение во время достижения оргазма? 19. Изменилась ли частота Вашей утренней эрекции? 22. Изменилась ли Ваша удовлетворенность половой жизнью?	Сильно улучшилась ⁺² Умеренно улучшилась ⁺¹ Ни улучшилась, ни ухудшилась ⁰ Умеренно ухудшилась ⁻¹ Сильно ухудшилась ⁻² (Баллы располагаются +2 → -2)	-3 – +3
Эректильная функция	10. Способность достичь эрекции или поддерживать ее достаточной для успешного проведения полового акта	Всегда ³ В большинстве случаев ² Время от времени ¹ Никогда не достигаете эрекции или не удерживаете ее достаточной для успешного проведения полового акта ⁰ (Баллы располагаются 3 → 0)	2–3
Мастурбаторная активность	7. Как часто Вы мастурбируете?	Никогда ⁰ Один раз в месяц ¹ 2–3 раза в месяц ² Один раз в неделю ³ 2–3 раза в неделю ⁴ 4–6 раз в неделю ⁵ Один раз в день ⁶ Более чем один раз в день ⁷ (Баллы располагаются 0 → 7)	0–7

мультидоменная EMAS-SFQ для детальных научных исследований сексуальной функции мужчин.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью русифицированной версии The European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire (EMAS-SFQ) «Анкета для оценки сексуальной функции у мужчин» у больных СД1 можно выявить нарушения сексуальной функции

уже через год от начала заболевания, а спустя 10 лет — статистически значимые сниженные общую сексуальность и эректильную функцию.

Это современный мультидоменный инструмент для анализа особенностей сексуального функционирования мужчин как в возрастном аспекте, так и при наличии соматического заболевания, который может быть рекомендован для широкого использования в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meuleman E. J., Hatzichristou D., Rosen R. C., Sadovsky R. Diagnostic tests for male erectile dysfunction revisited. Committee Consensus Report of the International Consultation in Sexual Medicine. *J. Sex. Med.* 2010; 7(7): 2375–81.
2. O'Connor D. B., Corona G., Forti G., Tajar A., Lee D. M., Finn J. D. et al. Assessment of sexual health in aging men in Europe: development and validation of the European Male Ageing Study sexual function questionnaire. *J. Sex. Med.* 2008; 5(6): 1374–85.
3. Corona G., Lee D. M., Forti G., O'Connor D. B., Maggi M., O'Neill T. W. et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J. Sex. Med.* 2010; 7(4 Pt.1): 1362–80.
4. Han T. S., Tajar A., O'Neill T. W., Jiang M., Bartfai G., Boonen S. et al. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: the European Male Ageing Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164(6): 1003–11.
5. Tajar A., O'Neill T. W., Lee D. M., O'Connor D. B., Corona G., Finn J. D. et al. The effect of musculoskeletal pain on sexual function in middle-aged and elderly European men: results from the European male ageing study. *J Rheumatol.* 2011; 38(2): 370–7.
6. Matulevičius V., Preikša R. T., Žilaitienė B., Nikulina S., Veličkienė Dž., Lašaitė L. et al. Translation of European male ageing study sexual functions questionnaire (EMAS-SFQ) to Lithuanian and the search for control group of potentially surveyed men (Article in Lithuanian). *Lietuvos endokrinologija.* 2012; 20(1–4): 57–66.
7. Matulevičius V., Ostrauskas R., Preikša R. T., Žilaitienė B., Verkauskienė R., Urbanavičius V. et al. Lietuvos 26–36 metų vyrų seksualinės funkcijos sandara (Article in Lithuanian). *Seksuoline medicina.* 2013; 1: 8–14.
8. Punab M., Zilaitiene B., Jørgensen N., Horte A., Matulevičius V., Peetsalu A. et al. Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int. J. Androl.* 2002; 25(4): 243–52.
9. Matulevičiūtė I., Ostrauskas R., Verkauskienė R., Urbanavičius V., Matulevičius V. Analysis of sexual function of healthy and type 1 diabetes males using the European Male Ageing Study sexual function questionnaire (masturbation) (Article in Lithuanian language). *Seksuolinė medicina.* 2014; 2: 3–7.
10. Matulevičius V. Male reproductive capacity, evaluated by testis volume, sperm quality and reproductive hormones as an ethnic characteristic of the population. *Acta Endocrinologica (Buc).* 2014; 10(4): 655–65.
11. Lee D. M., Tajar A., Ravindrarajah R., Pye S. R., O'Connor D. B., Corona G. et al. Frailty and sexual health in older European men. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68(7): 837–44.
12. Rosen R. C., Cappelleri J. C., Smith M. D., Lipsky J., Pena B. M. Constructing and evaluating the "Sexual Health Inventory for Men: IIEF-5" as a diagnostic tool for erectile dysfunction (ED). *Int. J. Impotence Res.* 1998; 10(suppl.3): S35.3. Corona G., Lee D. M., Forti G., O'Connor D. B., Maggi M., O'Neill T. W. et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J. Sex. Med.* 2010; 7(4 Pt.1): 1362–80. 

Библиографическая ссылка:

Кураковас Т., Стеняева Н. Н., Башмакова Т., Лашайтэ Л., Урбанавичус В., Сметанина Н., Веркаускиенэ Р., Матулявичус В., Матулявичутэ И., Хритинин Д. Ф. Сравнительное исследование сексуальной функции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых мужчин с помощью анкеты The European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire // Доктор.Ру. 2017. № 7 (136). С. 51–56.

Citation format for this article:

Kurakovas T., Stenyaeva N. N., Bashmakova T., Lašaitė L., Urbanavičius V., Smetanina N., Verkauskienė R., Matulevičius V., Matulevičiūtė I., Chritinin D. F. Comparison of Sexual Function in Male Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Healthy Men Based on the European Male Ageing Study Sexual Function Questionnaire. *Doctor.Ru.* 2017; 7(136): 51–56.

АГ	— артериальная гипертензия	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
в/м	— внутримышечно	ОШ	— отношение шансов
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ПАМГ-1	— плацентарный α 1-микроглобулин
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВПЧ	— вирус папилломы человека	СД	— сахарный диабет
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ДИ	— доверительный интервал	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФА	— иммуноферментный анализ	FDA	— Food and Drug Administration
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	PAPP-A	— pregnancy-associated plasma protein A (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А)
ЛГ	— лютеинизирующий гормон		

II межрегиональная конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье»

31 марта в Черкесске состоялась II межрегиональная конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье». Мероприятие прошло на базе РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница».

Организаторами события выступили:

- Министерство здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики;
- Российское общество акушеров-гинекологов;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Конференция проведена при информационной поддержке научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология.

На торжественном открытии делегатов приветствовал министр здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики Шаманов Казим Азреталиевич, а также его заместитель, начальник отдела охраны материнства и детства Кипкеева Тамара Усмановна.

Модератором конференции стал главный акушер-гинеколог Карачаево-Черкесской Республики Лепшонов Руслан Далхатович.

В мероприятии приняли участие около 250 делегатов, среди которых практикующие врачи акушеры-гинекологи, эндокринологи, заведующие профильными медицинскими учреждениями, учащиеся медицинских вузов, представители органов управления здравоохранением из Армавира, Грозного, Ессентуков, Краснодара, Невинномыска, Пятигорска, Ставрополя, Черкесска.

Обучение врачей проходило в формате лекций, дискуссий, симпозиумов. Делегаты активно задавали вопросы признанным специалистам акушерско-гинекологической службы. Свои лекции представили Аганезов

Сергей Станиславович (Санкт-Петербург), Верижникова Евгения Витальевна (Саратов), Гурьева Вера Маратовна (Москва), Ионова Русудан Магометовна (Ставрополь), Калашников Сергей Аркадьевич (Москва), Курмачева Наталия Александровна (Саратов), Пекарев Олег Григорьевич (Москва), Шогенова Фатима Мухамедовна (Нальчик).

На мероприятии обсуждали следующие темы: состояние службы родовспоможения в Карачаево-Черкесской Республике, пути снижения материнской и младенческой смертности, новые подходы в диагностике и лечении гестационного СД, профилактика поздних осложнений



Шаманов К. А.



Кипкеева Т. У.



Мероприятие посетили около 250 делегатов

при ведении ранних сроков беременности, профилактики акушерских осложнений при экстрагенитальных заболеваниях у беременных, диагностика и лечение железодефицитной анемии у беременных и родильниц, акушерские и перинатальные аспекты выбора фолатсодержащих препаратов при невынашивании беременности, роль фолатов в прегравидарной подготовке, антифосфолипидный синдром в акушерстве, перспективы применения полиненасыщенных жирных кислот при беременности.



Лепшонов Р. Д.

Кроме лекций на протяжении всего мероприятия проходила выставка фармацевтических компаний. Особый интерес у делегатов вызвал яркий информативный стенд генерального партнера конференции «Женское здоровье» компании «Др.Редди» с Лабораторис».

По окончании мероприятия все зарегистрированные участники получили свидетельства от Координационного совета НМО МЗ РФ. Конференция была аккредитована на 6 баллов (кредитов). ■



Мероприятие было аккредитовано в системе Координационного совета НМО МЗ РФ

Оргкомитет проекта «Женское здоровье»

mice@rusmg.ru



23 мая 2017 года отечественная гинекология понесла тяжелую утрату.

В этот день от нас ушла

Вера Петровна Сметник,

**доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
президент Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов
и Российской ассоциации по менопаузе.**

Ей было всего 78 лет.

Вера Петровна родилась в городе Мурманске в семье рабочего. В 1962 г. она окончила медицинский факультет Ужгородского университета, в 1962–1964 гг. работала врачом городской больницы в городе Чоп Закарпатской области, в 1964–1967 гг. училась в аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии Ужгородского университета и защитила кандидатскую диссертацию.

Работая в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии с 1967 г., она прошла путь от младшего научного сотрудника до руководителя отделения гинекологической эндокринологии и стала основателем научной школы, давшей стране плеяду выдающихся ученых и клиницистов.

Вера Петровна внесла большой вклад в развитие отечественной и мировой гинекологической эндокринологии. В 1980 г. ею был описан новый синдром, эта работа вошла в состав ее докторской диссертации «Нейроэндокринная система при климактерическом синдроме и синдроме истощения яичников». Системное исследование действия дефицита половых гормонов позволило разработать и внедрить режимы заместительной гормональной терапии при остеопорозе, обменных нарушениях (липидном, углеводном, минеральном), при профилактике и терапии заболеваний сердечно-сосудистой и костной систем, ЦНС, мочеполового тракта. Результаты ее исследований изложены более чем в 300 научных работах, в числе которых руководство «Неоперативная гинекология», «Руководство по климактерию», монография «Климактерический синдром», «Медицина климактерия», «О вашем здоровье, женщины», «Все о менструации». Вера Петровна — автор 8 изобретений, создатель и главный редактор научно-реферативного журнала «Климактерий».

В 1992 г. В. П. Сметник стала президентом Российской ассоциации гинекологов-эндокринологов и Российской ассоциации по менопаузе, в 2003 и 2005 гг. ее избирали членом исполнительного комитета Европейской ассоциации по менопаузе и андропаузе, она долго была членом исполнительного комитета Международной ассоциации гинекологов-эндокринологов.

Вера Петровна была необыкновенным человеком, красивой женщиной, замечательной матерью и бабушкой, учителем и кумиром нескольких поколений акушеров-гинекологов России. Она пользовалась огромным авторитетом среди коллег, никогда не относилась равнодушно к чужим проблемам, всегда была готова прийти на помощь, поддержать словом и делом. Она очень любила жизнь.

Светлая память и безмерное уважение выдающемуся ученому, врачу и замечательному человеку! Вера Петровна Сметник всегда будет жить в сердцах ее близких, коллег, учеников, пациенток и всех тех, кому посчастливилось с ней работать и общаться.

Памяти Веры Петровны Сметник будет посвящена конференция «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения», которая пройдет 31 октября — 3 ноября в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.

