

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Имянитов Е.Н.
Ярмолинская М.И.
Кузнецов М.Р.
Байрамова Г.Р.
Сутурина Л.В.
Лабыгина А.В.
Урманчеева А.Ф.
Артымук Н.В.
Пустотина О.А.
Берлев И.В.
Городнова Т.В.
Дикке Г.Б.
Кравченко Е.Н.
Протопопова Н.В.
Шурыгин С.Н.
Скворцова М.Ю.
Фаткуллин И.Ф.
Гусейнов К.Д.
Дружинина Е.Б.
Кукарская И.И.
и другие

Владислав Иванович Краснопольский

Интервью с академиком РАН, президентом
Московского областного научно-исследовательского
института акушерства и гинекологии
читайте на с. 4–6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 10 (154), 2018



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология № 10 (154), 2018

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,332

Редактор выпуска

Сутурина Л.В., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Андреева Е.Н., д. м. н., профессор
Балан В.Е., д. м. н., профессор
Гарданова Ж.Р., д. м. н., профессор
Дегтярева Е.И., к. м. н.
Дикке Г.Б., д. м. н., профессор
Кузнецова И.В., д. м. н., профессор
Любченко Л.Н., д. м. н.
Назаренко Т.А., д. м. н., профессор
Овсянникова Т.В., д. м. н., профессор
Оразов М.Р., д. м. н.
Рагозин А.К., к. м. н., доцент
Сохова З.М., к. м. н.
Чечнева М.А., д. м. н.

Директор журнала

Антониади Е.Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник

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

Реклама

reklama@rmevent.ru

Шеф-редактор

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., design@rusmg.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», на с. 68, 69 из архива ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ»

Адрес редакции

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

■ — 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 «Юнион Принт»
Периодичность: 11 номеров в год
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присваивается DOI

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

ДОКТОР.РУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 10 (154), 2018

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Академик РАН В.И. Краснополский:** «Врач должен сочетать в себе профессионализм и те духовные качества, без которых он просто не имеет права называть себя врачом»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 7–9 **Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллера гормона**
Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Болдонова Н.А., Крылова К.В.
- 10–17 **Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока**
Троханова О.В., Гурьев Д.Л., Гурьева Д.Д., Ермолина Е.А., Матвеев И.М., Мартынова М.В.
- 18–21 **Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода**
Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р.
- 22–26 **«Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы**
Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 27–31 **Эпидемиология и этиопатогенез дисфункции тазового дна**
Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И.
- 32–36 **Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения**
Байрамова Г.Р., Амирханян А.С., Чернова В.Ф.
- 37–42 **Роль витамина D в репродукции**
Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В.
- 43–46 **Клиническое течение рака яичника у больной-носительницы редкой мутации в гене BRCA2 с.5286T>G (p.Y1762X)**
Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Имянитов Е.Н., Городнова Т.В., Кондратьев С.В., Гусейнов К.Д.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 47–50 **Синдром поликистоза яичников и менопауза**
Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В.
- 51–55 **Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь?**
Кузнецов М.Р., Папышева О.В.
- 56–58 **Динамика гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом**
Болотская Л.А., Тарлюн А.А.
- 59–61 **Распространенность патологии щитовидной железы у беременных в условиях Заполярья**
Кравченко Е.Н., Коваленко М.А.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 62–67 **Особенности психоэмоционального состояния женщин во время беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий**
Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г., Барская Е.С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

67–72 НОВОСТИ

INTERVIEW

- 4–6 **Academician V.I. Krasnopolsky, Russian Academy of Sciences:** "Doctors should combine professionalism with the moral qualities they need to have if they are to deserve to call themselves a doctor"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 7–9 **The Effectiveness of In Vitro Fertilization Programs in Patients with Low Anti-Müllerian Hormone Levels**
N.V. Protopopova, V.N. Dudakova, E.B. Druzhinina, A.V. Labygina, N.A. Boldonova, K.V. Krylova
- 10–17 **Neonatal and Postneonatal Outcomes of Various Fetoplacental Circulation Disorders**
O.V. Trokhanova, D.L. Guriev, D.D. Gurieva, E.A. Ermolina, I.M. Matveev, M.V. Martiyanova
- 18–21 **Perinatal Outcomes and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Growth-Restricted Fetuses**
E.V. Ulyanina, I.F. Fatkullin, N.R. Akhmadeev
- 22–26 **The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature**
N.V. Artyukov, O.A. Tachkova, S.N. Shurygin

GYNECOLOGY

- 27–31 **The Epidemiology and Etiopathogenesis of Pelvic Floor Dysfunction**
A.A. Sukhanov, G.B. Dikke, I.I. Kukarskaya
- 32–36 **Vulvovaginal Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategy**
G.R. Bairamova, A.S. Amirkhanyan, V.F. Chernova
- 37–42 **The Role of Vitamin D in Reproduction**
E.I. Abashova, M.I. Yarmolinskaya, E.V. Misharina
- 43–46 **The Clinical Course of Ovarian Cancer in a Patient with the Rare c.5286T>G (p.Y1762X) Mutation in the BRCA2 Gene**
I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva, E.N. Imyanitov, T.V. Gorodnova, S.V. Kondratiev, K.D. Guseinov

ENDOCRINOLOGY

- 47–50 **Polycystic Ovary Syndrome and Menopause**
Ya.G. Nadelyaeva, L.V. Sutura
- 51–55 **Menopausal Hormone Therapy and Vascular Events: What is their Relationship?**
M.R. Kuznetsov, O.V. Papisheva
- 56–58 **Changes in Hormone Status and Humoral Immunity in Autoimmune Thyroiditis Patients**
L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun
- 59–61 **The Prevalence of Thyroid Disorders in Pregnant Women Living North of the Arctic Circle**
E.N. Kravchenko, M.A. Kovalenko

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 62–67 **The Psycho-emotional State of Women with Pregnancies Obtained with Assisted Reproductive Technologies**
M.Yu. Skvortsova, S.G. Prilutskaya, E.S. Barskaya

67 LIST OF ABBREVIATIONS

68–72 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
No. 10 (154), 2018

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.332

Issue Editor

L.V. Sutura, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

E.N. Andreeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

V.E. Balan, Professor, Doctor of Medical Sciences

Zh.R. Gardanova, Professor, Doctor of Medical Sciences

E.I. Degtyareva, Candidate of Medical Sciences

G.B. Dikke, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

L.N. Lyubchenko, Doctor of Medical Sciences

T.A. Nazarenko, Professor, Doctor of Medical Sciences

T.V. Ovsiannikova, Professor, Doctor of Medical Sciences

M.R. Orazov, Doctor of Medical Sciences

A.K. Ragozin, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

Z.M. Sokhova, Candidate of Medical Sciences

M.A. Chechneva, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences

proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:

reklama@rmevent.ru

Managing Editor

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

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover and page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP,

Pages 68, 69: Archive of RUSMEDICAL EVENT, LLC

Journal Central Office:

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

or P.O. Box 52, Moscow, 107078

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

E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ This is paid promotional information

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

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

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

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

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

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

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 11 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

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

80366 (12-month subscription)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

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

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

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

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

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

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

■ ПЕДИАТРИЯ

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

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

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

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

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

Anesthesiology and Critical Care Medicine

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

Gastroenterology

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

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

Gynecology and Endocrinology

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

Cardiology Internal Medicine

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

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

Neurology and Psychiatry

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

Pediatrics

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

«Врач должен сочетать в себе профессионализм и те духовные качества, без которых он просто не имеет права называть себя врачом»



Краснопольский Владислав Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ), заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Обладатель 29 авторских свидетельств на изобретения и патенты, автор и соавтор более 650 научных работ, в том числе 26 монографий и руководств, 29 методических рекомендаций, указаний и пособий для врачей. Монографии «Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки», «Генитальные свищи», «Гнойная гинекология» удостоены премии Президиума РАМН. Под руководством академика В.И. Краснопольского защищены 28 докторских и 38 кандидатских диссертаций.

За выдающиеся заслуги в области отечественной науки и здравоохранения Владислав Иванович награжден орденом Почета, орденами «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени. Имеет медали «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы». Является лауреатом премии Правительства Российской Федерации за разработку и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии. Заслуженный врач РФ, почетный гражданин Московской области.

— Глубокоуважаемый Владислав Иванович, почему Вы решили специализироваться именно в области акушерства и гинекологии, кто были Ваши учителя? И как складывался Ваш путь в медицине?

— Я пришел в МОНИИАГ сразу со студенческой скамьи, но не представлял себя акушером-гинекологом — готовился к хирургической деятельности. С четвертого курса ходил на дежурства, где мне посчастливилось познакомиться с нашими будущими корифеями:

академиком РАН Виктором Сергеевичем Савельевым, тогда — доцентом кафедры хирургии; гинекологом, профессором В.И. Ельцовым-Стрелковым, в те годы — ассистентом кафедры акушерства и гинекологии. Именно Вячеслав Иванович вместе с профессором А.В. Ланковицем предложил мне ординатуру в МОНИИАГ. А Андрей Вильгельмович Ланковиц нашел те слова, которые убедили меня стать акушером-гинекологом. В дальнейшем он стал и моим наставником, и руково-

дителем при работе над кандидатской диссертацией. Одному из его советов я следую и по сей день: «Ты должен на ночь читать минимум 20 страниц любого текста. Неважно, какого. Это могут быть исторические книги или книги об искусстве, профессиональная литература или научные статьи. И только после этого можешь ложиться спать».

Я никогда не жалел, что пришел в Институт. Случилось так, что я стал руководителем хирургической клиники в 32 года и руководил ею 15 лет.

В 1985 году стал директором Института, а с 2017 года являюсь его президентом.

Не могу не сказать о сотрудниках МОНИИАГ. Никогда не подбираю их, руководствуясь стажем работы. В нашем Институте практически все руководители клинических подразделений пришли в ординатуру после мединститута и остались здесь работать. Это в первую очередь нынешний директор Василий Алексеевич Петрухин — профессор, заслуженный врач России, заслуженный работник здравоохранения Московской области, мой ученик. Научное направление его деятельности — сахарный диабет. Василий Алексеевич долгие годы возглавлял Первую акушерскую клинику, он блестящий специалист, известный акушер. Это также руководители и ведущие научные сотрудники акушерских отделений (физиологического и обсервационного) неонатологии, гинекологии, репродуктологии, гинекологической эндокринологии, эндоскопической хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии, ультразвуковой диагностики.

— Какие достижения Института — предмет Вашей особой гордости?

— За годы моей работы в медицине достижений не один десяток. Институт — одно из ведущих региональных научно-практических учреждений в области акушерства и гинекологии. Ежегодно около 55 тысяч женщин получают консультации в поликлиническом отделении. Мы принимаем в акушерские отделения беременных с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и акушерской патологией. Отмечу, что при этом у нас долгие годы не было случаев материнской смерти. Перинатальная смертность составляет чуть более двух промилле, далеко не все европейские клиники могут похвастаться таким результатом. В Московской области этот показатель ближе к пяти промилле, а в Российской Федерации — шесть с небольшим.

Сегодня в МОНИИАГ немало профессоров, заслуженных деятелей науки, заслуженных врачей России. Когда я начинал работать здесь, было всего пять кандидатов медицинских наук.

Горжусь созданием в Институте (в 2006–2007 годах) отделения репродуктологии, первого в Московской области. Считаю чрезвычайно важным принятое по нашей инициативе постановление Правительства Московской области о двух бесплатных попытках

ЭКО для жительниц Подмоскovie, страдающих бесплодием.

Из наиболее значимых я бы хотел выделить разработки в области вакцинопрофилактики рака шейки матки, ранней диагностики и лечения пороков развития плода, гестационного сахарного диабета (ГСД). Все они экстраполированы из здравоохранения Московской области во все регионы страны.

— Расскажите, пожалуйста, о Вашем вкладе в решение проблемы профилактики рака шейки матки.

— В 2006 году на конгрессе EVROGIN я узнал о вакцине против вирусов папилломы человека (ВПЧ) — препарате Гардасил, который начали активно использовать для профилактики рака шейки матки. В 2008 году Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине трем ученым, открытия которых сыграли огромную роль в борьбе с вирусами, ежегодно отнимающими миллионы жизней людей. Половину премии — за открытие ВПЧ, вызывающих рак шейки матки, — получил Харальд цур Хаузен из Германского центра исследования рака в Гейдельберге.

В то время доставить вакцину в Россию было достаточно сложно. В 2007 году вопрос о ее применении я попросил рассмотреть на совещании по совершенствованию медицинской помощи матерям и новорожденным, которое проводил первый вице-премьер Дмитрий Медведев. Он одобрил идею вакцинопрофилактики рака шейки матки в России. Было принято решение о запуске пилотного проекта и, в случае его эффективности, внесении вакцинации против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок. Губернатор Московской области Борис Всеволодович Громов активно поддержал идею реализации пилотного проекта в своем регионе.

За прошедший период провакцинированы около 20 тысяч девочек Московской области в возрасте 12–13 лет, и к настоящему времени вопрос вакцинопрофилактики рака шейки матки в Подмоскovie, на мой взгляд, полностью решен.

Сейчас вакцинацию против ВПЧ стали проводить и в других субъектах РФ. В некоторых из них вакцинация от ВПЧ внесена в региональные календари прививок.

— Специалисты МОНИИАГ выполняют раннюю ультразвуковую диагностику фетопатий. Насколько уро-

вень их подготовки по этому направлению соответствует европейским стандартам?

— В Институте в 2005–2006 годах стали вплотную заниматься проблемами ранней диагностики пороков развития плода по результатам УЗИ. Ультразвуковая диагностика в нашей стране в эти годы достаточно активно развивалась, однако подходы к ней в России и за рубежом были различны. Там ею занимались эксперты ультразвуковой диагностики пороков развития плода.

Используя зарубежный опыт, в МОНИИАГ начали подготовку таких экспертов, разработку маркеров для установления диагнозов различных фетопатий. В первую очередь проводили исследования лицевых костей плода (их расположения, соотношений, размеров), что в совокупности с результатами исследования затылочной складки позволяло выявлять пороки развития и наследственные заболевания плода.

Специалисты Института выполняли УЗИ плода, описывали полученные результаты, указывали срок беременности. Затем данные отсылали в лабораторию Кипроса Николаидиса — руководителя кафедры фетальной медицины Королевского колледжа Лондона, включающей штат экспертов по ультразвуковой диагностике. Специалисты кафедры анализируют присылаемые из многих стран мира данные и, если описание и заключение верны, выкладывают на свой сайт данные о враче с указанием фамилии и имени, страны и места работы, тем самым подтверждая его профессионализм в области ультразвуковой диагностики фетопатий. Таким образом, было засвидетельствовано, что специалисты МОНИИАГ работают в соответствии с европейскими стандартами.

В связи с запуском национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» с 2011 года в Московской области апробирован и внедрен алгоритм массового пренатального скрининга беременных на врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у плода в первом триместре беременности. Разработанные технологии, алгоритмы диагностики фетопатий с использованием маркеров были экстраполированы практически на все регионы России.

— Что принципиально нового в подходах к диагностике гестационного сахарного диабета появилось

благодаря усилиям специалистов МОНИИАГ?

— Сахарный диабет — болезнь века, и частью ее является ГСД. В течение двух лет (с 2013 по 2015 год) в Клинском районе Московской области проводилось скрининговое исследование технологии диагностики ГСД, определения когорты среди общего населения. Собранные данные не соответствовали рекомендованным диагностическим критериям ВОЗ, значительно заниженным по сравнению с реальными клиническими показателями.

Нам предстояло разработать отечественные стандарты. Для этого необходимо было изменить взгляд российских эндокринологов на диагностику ГСД. Единая позиция акушеров-гинекологов и эндокринологов по данному вопросу отражена в федеральном клиническом протоколе «Гестационный

сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2013). Он стал основополагающим документом в области диагностики и лечения ГСД, частота которого колеблется от 11 до 14 процентов от всех беременных.

МОНИИАГ получил президентский грант на проведение исследований генетических аспектов ГСД, цель которых — поиск гена, ответственного за развитие этого заболевания. Разрешив проблему гестационного диабета, мы предупредим последующее развитие сахарного диабета у матери и у ребенка.

— По Вашей инициативе с 2013 года в Институте стали использовать хирургическую робототехнику. Какие операции выполняют с ее помощью?

— В оснащении Института — роботизированная операционная установка Da Vinci. Робот уникальный, его широ-

ко используют в разных областях: урологии, гинекологии, абдоминальной хирургии. Мы применяем его для хирургического лечения злокачественных новообразований, проведения уникальных операций у беременных, позволяющих сохранить беременность, при опущении, выпадении половых органов и недержании мочи у женщин. Частота недержания мочи среди женщин, в первую очередь перименопаузального периода, менопаузы и пожилого и старческого возраста, достигает 40 процентов. При некоторых тяжелых коморбидных состояниях (гипертонии, ожирении, сосудистых нарушениях) возможен только такой метод лечения.

Нашим ноу-хау я считаю операции у женщин с экстремально высокой массой тела с помощью робота Da Vinci. Для этого нам даже пришлось заказать хирургический стол, выдерживающий нагрузку не менее 200 кг. Пациентку с ожирением открытым или эндоскопическим способом прооперировать практически невозможно, и единственный выход — роботизированные операции.

Тесное сотрудничество со специалистами европейских клинических центров, в частности с известным хирургом — профессором Арно Ватъезом, возглавляющим курс по гинекологической эндоскопии в центре IRCAD в Страсбурге, позволяет совершенствовать методы эндоскопии и эндохирургии.

— Какие качества врача Вы считаете самыми главными?

— Врач должен сочетать в себе профессионализм и те духовные качества, без которых он просто не имеет права называть себя врачом. Более всего горжусь благодарственным письмом от Патриарха Алексия. В нем есть такие слова: «Золотые руки врачей, их компетентность и огромный опыт дают возможность множеству женщин вылечиться, познать радость и счастье Материнства. Вы являетесь добрым пример следования своему призванию и верности служебному долгу, с чувством ответственности исполняете все многообразие принятых на себя обязательств, самоотверженно боретесь за здоровье будущих матерей». Этой высокой оценке и я лично, и весь коллектив Института стараемся соответствовать.



Благодарственное письмо Краснопольскому В.И. от Патриарха Московского и всея Руси Алексия II по случаю 100-летнего юбилея МОНИИАГ

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

Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллера гормона

Н.В. Протопопова^{1,2}, В.Н. Дудакова¹, Е.Б. Дружинина^{1,2}, А.В. Лабыгина³, Н.А. Болдонова², К.В. Крылова¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

² ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Цель исследования: оценить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями антимюллера гормона (АМГ) 0,9 нг/мл и менее.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 95 программ ЭКО у женщин трех возрастных групп с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее: первая группа — 47 женщин до 34 лет включительно, вторая группа — 27 пациенток от 35 до 39 лет, третья группа — 21 пациентка 40 лет и старше. Оценивались показатели эмбриологического этапа, частота наступления беременности (ЧНБ), наличие «бедного» ответа.

Результаты. В общей группе женщин с низким уровнем АМГ отмечена высокая частота отмены переноса эмбрионов в программе ЭКО, что в 61,8% наблюдений было обусловлено отсутствием ооцитов. ЧНБ на перенос эмбриона у пациенток 34 лет и моложе (21,4%) была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у возрастных пациенток (13,6% и 9,1% во второй и третьей группе соответственно). У участниц 35 лет и старше вообще не было родов — все беременности прервались на ранних сроках.

Заключение. У пациенток с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее в возрасте 34 лет и моложе оправдан перенос эмбрионов только лучшего качества. У женщин позднего репродуктивного возраста с низким содержанием АМГ проведение базового протокола ЭКО нецелесообразно в силу заведомой неэффективности.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, овариальный резерв, антимюллеров гормон, поздний репродуктивный возраст, перенос эмбриона.

Для цитирования: Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Болдонова Н.А., Крылова К.В. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллера гормона // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 7–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9

The Effectiveness of In Vitro Fertilization Programs in Patients with Low Anti-Müllerian Hormone Levels

N.V. Protopopova^{1,2}, V.N. Dudakova¹, E.B. Druzhinina^{1,2}, A.V. Labygina³, N.A. Boldonova², K.V. Krylova¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health

² Irkutsk Regional Clinical Hospital

³ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk

Study Objective: To assess the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs in women from various reproductive age groups with anti-Müllerian hormone (AMH) of 0.9 ng/mL or less.

Study Design: This was a retrospective study.

Materials and Methods: Retrospective analysis was done of 95 IVF programs in which women with AMH of 0.9 ng/mL or less took part. The women were from three age groups: Group I consisted of 47 women aged 34 or younger; Group II had 27 patients aged 35 to 39; and Group III had 21 patients aged 40 or older. Study parameters included embryo assessment, pregnancy rate, and poor response to ovarian stimulation.

Study Results: In the overall study sample of women with low AMH levels, there was a high rate of embryo transfer cancellation in IVF programs, the reason for which in 61.8% of the cases was the absence of oocytes. Pregnancy rates per embryo transfer were higher to a statistically significant degree ($p < 0.05$) in patients aged 34 or younger (21.4%) than in older patients (13.6% and 9.1% in the second and third groups, respectively). None of the women aged 35 or older had deliveries; all pregnancies in this group ended in the early stages.

Conclusion: In patients aged 34 or younger, with AMH levels of 0.9 ng/mL or less, transfer is justified only for embryos of the highest quality. In women of late reproductive age with low AMH levels, the basic IVF protocol should not be used due to its known ineffectiveness.

Keywords: in vitro fertilization, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, late reproductive age, embryo transfer.

For reference: Protopopova N.V., Dudakova V.N., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Boldonova N.A., Krylova K.V. The Effectiveness of In Vitro Fertilization Programs in Patients with Low Anti-Müllerian Hormone Levels. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 7–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9

Болдонова Наталья Александровна — к. м. н., заведующая послеродовым отделением Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: nata-doc-712@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна — д. м. н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: ebdru@mail.ru
(Окончание на с. 8.)



Одним из важных факторов, которые определяют эффективность лечения бесплодия, является возраст женщины. Угасание репродуктивной функции сопровождается снижением овариального резерва — главной точки приложения ВРТ. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению среди супружеских пар, обращающихся с целью достижения беременности и рождения ребенка, доли пациенток позднего репродуктивного возраста (по данным Американской ассоциации репродукции человека, до 12,3%). Это связано с расширением показаний для использования методов вспомогательной репродукции и откладыванием деторождения на поздний репродуктивный возраст [1].

Женщины данной возрастной группы имеют ряд особенностей, затрудняющих реализацию репродуктивной функции: во-первых, сниженный овариальный резерв, во-вторых, гинекологические заболевания (аденомиоз или наружный генитальный эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, длительно текущие воспалительные процессы придатков или матки, оперативные вмешательства на органах малого таза и др.).

Уровень антимюллера гормона (АМГ) является перспективным маркером угасания репродуктивной функции женщины с возрастом. Еще в 2002 г. I.A.J. van Rooij и соавт. [2] выявили, что у женщин любого возраста концентрация АМГ и число антральных фолликулов коррелируют с возрастом, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имеют такую корреляцию только у женщин после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имеет таковой [3].

АМГ вырабатывается в преантральных и малых антральных фолликулах (менее 4 мм). В фолликулах большего размера продукция гормона резко снижается и почти не определяется при достижении фолликулом размера 8 мм и более. Уровень АМГ не зависит от содержания гонадотропинов и не меняется в течение менструального цикла, поэтому может служить надежным маркером репродуктивного потенциала женщины.

В процессе старения яичников содержание АМГ меняется гораздо раньше, чем другие показатели. Даже при сохраненном менструальном цикле концентрация АМГ уже может быть низкой, что является признаком сниженного овариального резерва. При содержании АМГ менее 1,0 нг/мл предполагается «бедный» ответ на стимуляцию яичников.

По данным Российской ассоциации репродукции человека 2016 г., в программах ЭКО общая частота наступления беременности в расчете на перенос эмбриона (ЧНБ_{пз}) составила 38,4%; доля циклов ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) — 42,9%. Однако ЧНБ у женщин старшего репродуктивного возраста была значительно ниже — 15–22%.

Цель исследования: оценить эффективность программ ЭКО у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 95 программ ЭКО у женщин с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее различных возрастных групп, получавших в 2016 г. лечение по поводу бесплодия в программе ОМС в отделении ВРТ Областного перинатального центра ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница». По возрастному критерию были сформированы три группы: первая группа — 47 женщин до 34 лет включительно, вторая группа — 27 пациенток от 35 до 39 лет, третья группа — 21 пациентка 40 лет и старше.

Стимуляция проводилась по короткому протоколу с применением комбинации ЛГ- и ФСГ-содержащих гонадотропинов, их дозы и длительность стимуляции подбирались индивидуально с учетом возраста, анамнеза и данных динамического УЗИ и гормонального исследования.

Оценивались показатели эмбриологического этапа, ЧНБ, наличие «бедного» ответа. Ослабленную реакцию яичников на стимуляцию гонадотропинами, при которой не удается обеспечить созревание более 3 фолликулов или даже получить их вообще [4], в англоязычной литературе принято обозначать термином «бедный» (poor), или «низкий» (low), ответ, а пациенток с указанным отклонением — называть «низкоотвечающими» (low responders) [5, 6].

Трансвагинальная пункция яичников, культивирование гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов проводились по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10.0, StatSoft Inc. (США). Использовались программы дескриптивной статистики; для сравнения параметрических данных — t-критерий Стьюдента; для непараметрических данных — критерий Манна — Уитни для двух несвязанных групп, Z-критерий — для сравнения долей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При расчете $t_{эмп}$ — 2,1, $U_{эмп}$ — 34.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отделения ВРТ Областного перинатального центра г. Иркутска, доля женщин в возрасте 35 лет и старше, лечившихся от бесплодия, составляет 40–43%. ЧНБ_{пз} в 2016 г. — 37,5%, однако данный показатель у женщин позднего репродуктивного возраста был значительно ниже — 19,3%. Последняя цифра согласуется с общероссийскими данными.

При анализе программ ЭКО, проведенных за счет средств ОМС в 2016 г., выявлено, что среди всех участниц ($n = 601$) было 95 (15,8%) пациенток с низкими уровнями АМГ (0,9 нг/мл и менее). Эффективность данных программ ЭКО представлена в таблице.

Из данных таблицы видно, что в общей группе женщин с низким содержанием АМГ высока вероятность отмены переноса эмбрионов в программе ЭКО, что в 61,8% наблюдений

Дудакова Виктория Николаевна — к. м. н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: Vidun@mail.ru

Крылова Ксения Викторовна — аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: Aksy12@mail.ru

Лабыгина Альбина Владимировна — д. м. н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: albinalab2212@mail.ru

Протопопова Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель главного врача по родовспоможению ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: doc_protoporova@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 7.)

Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями антимюллера гормона 0,9 нг/мл и менее, n (%)

Показатели	Первая группа (n = 47)	Вторая группа (n = 27)	Третья группа (n = 21)	Всего (n = 95)
Перенос эмбриона/эмбрионов	28 (59,6)	22 (81,5)	11 (52,4)	61 (64,2)
Отмена переноса:				
• нет ооцитов	19 (40,4)	5 (18,5)	10 (47,6)	34 (35,8)
• нет дробления	12 (63,2)	3 (60,0)	6 (60,0)	21 (61,8)
• нет оплодотворения	2 (10,5)	0	1 (10,0)	3 (8,8)
	5 (26,3)	2 (40,0)	3 (30,0)	10 (29,4)
Частота наступления беременности на стимулируемый цикл	6 (12,8)*	3 (11,1)	1 (4,8)	10 (10,5)
Частота наступления беременности на перенос эмбриона	6 (21,4)*	3 (13,6)	1 (9,1)	10 (16,4)
Неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш до 12 недель	1 (16,7)	3 (100,0)	1 (100,0)	5 (50,0)
Роды	5 (83,3)	0	0	5 (50,0)

* Отличие от второй и третьей группы статистически значимо (p < 0,05).

обусловлено отсутствием ооцитов, вследствие этого ЧНБ на стимулируемый цикл и ЧНБ_{на} также невелики.

ЧНБ статистически значимо не различалась в зависимости от возраста (p > 0,05). Одинаково частая отмена переноса эмбриона у пациенток с низкими уровнями АМГ в возрасте моложе 34 и старше 40 лет объясняется тем, что женщинам в позднем репродуктивном возрасте переносили эмбрионы не лучшего качества, а те, что получили (в большей степени по настоянию женщины, несмотря на проведенную беседу о «плохом» качестве эмбрионов). Это подтверждает ЧНБ_{на}, которая у пациенток моложе 34 лет статистически значимо выше, чем у возрастных: 21,4% против 13,6% и 9,1% во второй и третьей группе соответственно.

Важно отметить, что родов у участниц 35 лет и старше вообще не было — все беременности прервались на ранних сроках, что еще раз подтверждает плохое качество полученных эмбрионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что у пациенток с уровнями антимюллера гормона (АМГ) 0,9 нг/мл и менее в возрасте 34 лет и моложе оправдан перенос эмбрионов только лучшего качества (культивированных до 5 суток). У женщин позднего репродуктивного возраста с низким содержанием АМГ проведение базового протокола ЭКО целесообразно в силу заведомой неэффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. М.: Геотар; 2016. 176 с. [Nazarenko T.A. EKO pri ginekologicheskikh i endokrinnnykh zabolovaniyakh. M.: Geotar; 2016. 176 s. (in Russian)]
2. Van Rooij I.A.J., Broekmans F.J.M., te Velde E.R., Fauser B.C., Bancsi L.F., de Jong F.H. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum. Reprod. 2002; 17(12): 3061–71.
3. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ. В кн.: Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., ред. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.; 2005: 53–61. [Boyarskii K.Yu. Rol' pokazatelei ovarial'nogo rezerva pri lechenii

- besplodiya EKO i PE. V kn.: Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N., red. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. M.; 2005: 53–61. (in Russian)]
4. Mettler L., Salmassi A., Branderburg A., Brandenburg A., Lutze-witch N. Non-responsive patients: characteristic of patients. Fertil. Steril. 1995; 65(2): 361–7.
5. Iaconelly Jr. A., Rossi-Ferragut L.M., Rocha C.C. et al. Relativity of the concept “poor responder” in assisted reproductive programmes. Hum. Reprod. 2002; 17: Abstract Book 1: 0-107: 37.
6. Neulen J., Wenzel D., Hornig C., Wunsch E., Weinszenborn U., Grunwald K. et al. Poor responder — high responder: the importance of soluble endothelial growth factor receptor 1 (sVEGER-1) in ovarian stimulation protocols. Hum. Reprod. 2001; 16: Abstract Book 1: P-272: 205. [D]



Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока

О.В. Троханова¹, Д.Л. Гурьев^{1,2}, Д.Д. Гурьева¹, Е.А. Ермолина², И.М. Матвеев¹, М.В. Мартьянова¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», г. Ярославль

Цель исследования: оценить неонатальные и постнеонатальные исходы у детей в течение первого года жизни, у матерей которых были различные нарушения фетоплацентарного кровотока (ФПК).

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Проанализированы истории родоразрешения 4592 беременных женщин, 103 из которых имели нарушения ФПК. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 103 историй родов женщин с тяжелыми и умеренными нарушениями ФПК и 70 историй родов беременных без таких нарушений. Для проведения сравнительного анализа были сформированы три группы. В 1-ю группу вошли 23 женщины с критическими показателями кровотока в артерии пуповины (АП), во 2-ю — 80 беременных с умеренными нарушениями, в 3-ю — 70 женщин с показателями кровотока в АП в пределах 5–95-го перцентиля (контрольная группа).

На втором этапе проведен ретроспективный анализ диспансерных карт детей амбулаторного отделения, матери которых участвовали в первом этапе исследования. Сформированы три группы: 1-ю группу составили 19 детей, рожденных женщинами с выраженным нарушением ФПК, 2-ю группу — 52 ребенка женщин с умеренными нарушениями ФПК, 3-ю (контрольную) группу — 41 ребенок, матери которых не имели нарушений ФПК.

Результаты. При выраженных нарушениях ФПК частота кесарева сечения была в 1,9 раза выше, чем при умеренных, и в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе. Дистресс плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты значительно реже встречались у женщин контрольной группы в сравнении с участницами с нарушениями ФПК.

При значении церебро-плацентарного соотношения ниже 1,09 в 2,8 раза повышается частота кесарева сечения, в 4 раза — кесарева сечения по показанию «дистресс плода», в 17,4 раза — внутриутробная задержка роста плода.

В группе с критическими нарушениями ФПК наблюдались значительно более низкая масса детей при рождении, значительно больший процент новорожденных с экстремально низкой массой тела, с низкой оценкой по шкале Апгар и с рН крови < 7,2. В этой группе также значительно чаще проводили СРАР-терапию и аппаратную искусственную вентиляцию легких младенцев.

Детей первого года жизни 3-й и 4-й групп нервно-психического развития было статистически значительно больше в группе рожденных матерями с критическими нарушениями ФПК ($p < 0,05$). Осложнения со стороны нервной системы существенно чаще встречались среди детей, рожденных женщинами с выраженными нарушениями ФПК ($p < 0,05$).

Заключение. Нарушение ФПК является важным предиктором неблагоприятных исходов для детей первого года жизни, позволяющим прогнозировать у них проблемы физического и психомоторного развития.

Ключевые слова: нарушения фетоплацентарного кровотока, доплерометрия, неонатальные исходы.

Для цитирования: Троханова О.В., Гурьев Д.Л., Гурьева Д.Д., Ермолина Е.А., Матвеев И.М., Мартьянова М.В. Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 10–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-10-17



Neonatal and Postneonatal Outcomes of Various Fetoplacental Circulation Disorders

O.V. Trokhanova¹, D.L. Guriev^{1,2}, D.D. Gurieva¹, E.A. Ermolina², I.M. Matveev¹, M.V. Martiyanova¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Russian Ministry of Health

² Regional Perinatal Center, Yaroslavl

Study Objectives: To assess neonatal and postneonatal outcomes during the first year of life in infants born to women with various fetoplacental circulation disorders.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: The authors analyzed the labor and delivery histories of 4,592 pregnant women, 103 of whom had experienced fetoplacental circulation disorders. The first stage was a retrospective analysis of data collected from the labor and delivery histories of the 103 women with severe or moderate fetoplacental circulation disorders and 70 labor and delivery histories of women without such problems. Three groups were defined for comparative analysis. Group I consisted of 23 women with critical changes in blood flow within the umbilical artery (UA); Group II had 80 pregnant women with moderate disturbances; and Group III had 70 women whose UA blood flow parameters fell between the 5th and 95th percentiles (control group).

Гурьев Дмитрий Львович — доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ЯО ОПЦ; к. м. н., доцент. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Гурьева Дарья Дмитриевна — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Ермолина Елена Анатольевна — заведующая амбулаторным отделением для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО ОПЦ. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31в. E-mail: ermolinaea@mail.ru
(Окончание на с. 11.)

The second stage was a retrospective analysis of outpatient medical chart data from check-ups of infants whose mothers' data had been analyzed in the first stage. The following three groups were defined: Group I consisted of 19 infants born to women with pronounced fetoplacental circulation disorders; Group II had 52 infants born to women with moderate impairment of fetoplacental circulation; and Group III (control) had 41 infants in whose mothers fetoplacental circulation had been normal.

Study Results: In women with pronounced fetoplacental circulation disorders, the cesarean section rate was 1.9 times higher than in women with moderate impairment and 4.5 times higher than in the control group. Fetal distress and placental abruption were seen significantly less often in the control group than in women with disturbed fetoplacental circulation.

A cerebroplacental ratio below 1.09 was associated with 2.8 times higher cesarean section rates, four times higher cesarean section rates for fetal distress, and 17.4 higher rates of intrauterine fetal growth retardation.

In the group of women with critical impairment of fetoplacental circulation, the babies' birth weights were significantly lower and the percentages of babies with extremely low birth weight, low Apgar scores, and blood pH below 7.2 were significantly higher. Babies born to mothers from this group received CPAP therapy or were placed on mechanical ventilation significantly more often.

During the first year of life, the number of infants with level III or IV neuropsychological development was significantly higher among babies born to mothers with critical disturbances in fetoplacental circulation ($p < 0.05$). Nervous system disorders were significantly more frequent in babies born to women with pronounced fetoplacental circulation disorders ($p < 0.05$).

Conclusion: Fetoplacental circulation disorders are an important predictor of unfavorable outcomes in babies during the first year of life, helping to foresee problems in their physical and/or psychomotor development.

Keywords: fetoplacental circulation disorders, Doppler flow mapping, neonatal outcomes.

For reference: Trokhanova O.V., Guriev D.L., Gurieva D.D., Ermolina E.A., Matveev I.M., Martiyanova M.V. Neonatal and Postneonatal Outcomes of Various Fetoplacental Circulation Disorders. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 10–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-10-17

Доплерометрическое исследование фетоплацентарного кровотока (ФПК) — важная составляющая оценки течения и прогноза беременности. Нормальное ее течение, рост и развитие плода зависят от кровотока в системе «мать — плацента — плод», нарушение которого определяет патогенез многих осложнений беременности. Изменение гемодинамических показателей в системе «мать — плацента — плод» является отражением множества патологических состояний со стороны матери и плода [1–3], а в целом ряде случаев предшествует клинической манифестации патологического процесса, становится ранним маркером неблагоприятного течения и исходов гестации [1–4].

На сегодняшний день вопрос о необходимости скринингового доплерометрического обследования беременных открыт. Традиционные показания для исследования ФПК — экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности — гипертензивные расстройства, преэклампсия, заболевания почек, СД, синдром внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП), маловодие, многоводие, многоплодие, резус-сенситизация и др. [3]. Однако с учетом низкой эффективности фетометрии в диагностике задержки роста плода [5] доплерометрия может играть важную роль в прогнозе перинатальных исходов при ее скрининговом применении.

Оценку кровотока в фетоплацентарном комплексе рекомендовано проводить в обеих маточных артериях и артерии пуповины (АП) [6]. Однако проведенные в начале 2000-х гг. исследования продемонстрировали, что формирование кровотока в маточных сосудах происходит в течение длительного периода и может завершаться только к середине третьего триместра беременности. В связи с этим диагностическая и прогностическая значимость нарушения кровотока в маточных артериях невысока [7]. Поэтому особую важность приобретает оценка кровотока в АП и средней мозговой артерии плода (СМА).

Нарушение кровотока в АП наиболее часто диагностируется при синдроме ВЗРП, и динамическая оценка кровотока

служит важным ориентиром для принятия решения о необходимости родоразрешения [8]. Отсутствие конечно-диастолического кровотока в АП («нулевой» или реверсный кровоток), выявленное при доплерометрии, относят к выраженным нарушениям с высокой степенью риска внутриутробной гипоксии плода и перинатальной смерти. Они встречаются в 2–8% случаев от общего количества нарушений ФПК [8, 9].

Перераспределение кровотока плода часто наблюдали при отсутствии конечно-диастолического кровотока. Эта централизация кровотока в сочетании с уменьшением периферической сосудистой перфузии обусловлена цереброваскулярной саморегуляцией, называемой эффектом защиты мозга [6, 8, 9]. Снижение сопротивления кровотоку в СМА и повышение его в АП (снижение церебро-плацентарного соотношения, ЦПО) может служить предиктором ВЗРП и нарушения состояния плода еще до развития явных изменений перфузии в АП [10].

Исследования определили сочетание кесарева сечения, преждевременных родов, перевода новорожденных в отделение интенсивной терапии и увеличения перинатальной заболеваемости и смертности не только с отсутствием конечно-диастолического кровотока в АП, но и со снижением ЦПО [8, 10–12].

При этом об отдаленных проблемах в развитии таких новорожденных известно относительно мало [8, 9]. Поэтому было решено провести исследование, **цель** которого — оценить неонатальные и постнеонатальные исходы у детей в течение первого года жизни, у матерей которых были различные нарушения ФПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2015 г. в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» родоразрешены 4592 беременные женщины, 103 из которых имели нарушения ФПК.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ 103 историй родов женщин с тяжелыми и умеренными нару-

Мартыанова Марина Владимировна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: korablyovam@mail.ru

Матвеев Игорь Михайлович — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: immatveev@mail.ru

Троханова Ольга Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: Trokhanova@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 10.)

шениями ФПК и 70 историй родов беременных без таких нарушений. Критерием исключения из исследования стала многоплодная беременность. Для проведения сравнительного анализа были сформированы три клинические группы.

В 1-ю группу вошли 23 женщины с критическими показателями кровотока в АП («нулевой») и/или реверсный диастолический кровоток). Во 2-ю группу включили 80 беременных с умеренными нарушениями кровотока в АП (выше 95 перцентиля, но без «нулевого») и/или реверсного диастолического кровотока). В 3-ю группу были включены 70 женщин с показателями кровотока в АП в пределах 5–95-го перцентиля (контрольная группа). Средний возраст участниц 1-й группы — $29 \pm 5,83$ года, 2-й группы — $30 \pm 5,27$ года, 3-й группы — $27 \pm 5,45$ года. Возраст менархе в 1-й группе — $13,2 \pm 1,3$ года, во 2-й — $12,9 \pm 1,4$ года, в 3-й — $13,0 \pm 1,8$ года.

В работе использовались три метода диагностики.

- Стандартное акушерское, лабораторное и инструментальное обследование беременных в акушерском стационаре в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.12 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
- Ультразвуковое обследование плода с доплерометрией в АП и СМА с расчетом пульсационного индекса (ПИ), поскольку он не зависит от максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, в связи с чем лучше отражает качественные изменения кровотока в изучаемых сосудах [3, 6]. Нами также было рассчитано ЦПО по формуле: $PI\ СМА/PI\ АП$.
- Для обследования новорожденных применялись антропометрические данные, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценка кислотно-основного состояния (КОС) пуповинной крови, определение объема проводимых реанимационных мероприятий.

На втором этапе проведен ретроспективный анализ диспансерных карт детей амбулаторного отделения ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», матери которых участвовали в первом этапе исследования.

Сформированы три клинические группы: 1-ю группу составили 19 детей, рожденных женщинами с выраженным нарушением ФПК, во 2-ю группу включены 52 ребенка женщин с умеренными нарушениями ФПК, в 3-ю (контрольную) группу вошел 41 ребенок, матери которых не имели нарушений ФПК.

В исследование не вошли диспансерные карты 61 ребенка женщин, участвовавших в первом этапе, которые были переведены для наблюдения в другие лечебные учреждения.

Все дети, включенные в исследование, консультированы педиатром и неврологом. Оценка результатов проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после рождения.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10. Все полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, применяли t-критерий Стьюдента; для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, — непараметрический тест Манна — Уитни (U-тест) для независимых совокупностей и T-тест Вилкоксона для попарно связанных выборок. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции

Спирмена. Для проверки статистических гипотез о различиях долей и отношений в двух независимых выборках применяли критерий χ^2 . Значения считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный демографический и клиничко-анамнестический анализ показал, что группы исследования сопоставимы по возрасту и паритету. В структуре соматических заболеваний в группе контроля значимо реже встречались заболевания ЖКТ, щитовидной железы и варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p < 0,05$). Значимых различий между группами по акушерско-гинекологическому анамнезу нет (табл.1).

Клинические группы статистически значимо не различались по наличию многих осложнений течения беременности.

Таблица 1

Клиничко-анамнестическая характеристика обследованных женщин, n (%)

Анамнез	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 80)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	2 (8,7)	9 (11,3)	4 (5,7)*
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (13,0)	10 (12,5)	3 (4,3)*
Заболевания мочевыделительной системы	1 (4,3)	4 (5,0)	2 (2,9)
Заболевания щитовидной железы	2 (8,7)	7 (8,8)	4 (5,7)*
Акушерско-гинекологический анамнез			
Нарушение менструального цикла	2 (8,7)	7 (8,8)	7 (10,0)
Преждевременные роды	2 (8,7)	4 (5,0)	2 (2,9)*
Кесарево сечение	2 (8,7)	8 (10,0)	4 (5,7)*
Артифициальные аборты	7 (30,4)	26 (32,5)	18 (25,7)
Самопроизвольные аборты	2 (8,7)	7 (8,8)	8 (11,3)
Первородящие	10 (43,5)	33 (41,3)	34 (48,6)
Повторнородящие	13 (56,5)	47 (58,8)	46 (65,7)
Экстракорпоральное оплодотворение	0	3 (3,7)	2 (2,9)
Миома матки	0	3 (3,7)	2 (2,9)
Воспалительные заболевания органов малого таза	0	4 (5,0)	2 (2,9)
Операции на придатках	0	1 (1,3)	0

* Здесь n в таблицах 2–4, 6–9: отличия от 1-й и 2-й групп статистически значимы ($p < 0,05$).

Однако следует отметить, что АГ, анемия и ВЗРП существенно чаще наблюдались в группах с нарушением ФПК по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) (табл. 2).

Срок гестации на момент родоразрешения в группах статистически значимо не различался, хотя у женщин с выраженными нарушениями ФПК преждевременных родов было больше, чем в других клинических группах. Частота кесарева сечения напрямую зависела от состояния ФПК. Так, при выраженных нарушениях ФПК она была в 1,9 раза выше, чем при умеренных, и в 4,5 раза выше, чем в контрольной группе. Дистресс плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты значимо реже встречались у женщин контрольной группы в сравнении с участницами с нарушениями ФПК. Исходы беременности в группах представлены в таблице 3, показания для кесарева сечения — в таблице 4.

Таблица 2

Осложнения течения данной беременности у обследованных женщин, n (%)

Осложнения	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 80)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
Рвота беременных	1 (4,3)	5 (6,3)	4 (5,7)
Анемия	5 (21,7)	14 (17,5)	7 (10,0)*
Гестационный сахарный диабет	0	2 (2,5)	1 (1,4)
Артериальная гипертензия	4 (17,4)	15 (18,8)	5 (7,1)*
Угроза прерывания	2 (8,7)	6 (7,5)	5 (7,1)
Бактериурия	1 (4,3)	1 (1,3)	2 (2,9)
Внутриутробная задержка роста плода	17 (73,9)	35 (43,8)	2 (2,9)*

Таблица 3

Исходы беременности у обследованных женщин, n (%)

Параметры	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 80)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
Срок гестации на момент родоразрешения, нед	33 ± 2,53	36 ± 3,32	38 ± 1,49
Несвоевременное излитие околоплодных вод, n (%)	5 (21,7)	17 (21,3)	9 (12,9)*
Роды через естественные родовые пути, n (%)	4 (17,4)	46 (57,5)**	57 (81,6)*
Кесарево сечение, n (%):			
• плановое	0	0	5 (7,1)
• экстренное	19 (82,6)	34 (42,5)	8 (11,3)*

** Здесь и в таблицах 6–9: отличия от 1-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Нами была проанализирована величина ЦПО у беременных в обеих группах с нарушением кровотока и в контрольной группе. Установлена статистически значимо более высокая частота практически всех состояний, характерных для патологического течения беременности и родов, за исключением преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, при нарушениях ФПК. ЦПО у участниц этих групп было значимо ниже, чем в контрольной группе. Соответствующие данные приведены в таблице 5.

По нашим сведениям, 10-й перцентилью значения ЦПО (нижней границей нормы) является 1,09. При этом данное значение составляет 50-ю перцентиль в группах с нарушением кровотока. При значении ЦПО ниже 1,09 в 2,8 раза повышается частота кесарева сечения, в 4 раза — кесарева сечения по показанию «дистресс плода», в 17,4 раза — ВЗРП.

В таблице 6 приведены данные о состоянии новорожденных при различных нарушениях ФПК у матерей и в группе контроля.

Учитывая значимо бóльшую частоту встречаемости ВЗРП у женщин с критическими нарушениями ФПК, закономерными выглядят в этой группе значимо более низкая масса детей при рождении, значимо больший процент новорожденных с экстремально низкой массой тела, с низкой оценкой по шкале Апгар и с рН крови < 7,2. В этой группе также значимо чаще проводили СРАР-терапию и аппаратную ИВЛ младенцев.

Для оценки перинатальных исходов при различных способах родоразрешения мы провели сравнительный анализ состояния новорожденных в клинических группах. Нами установлено следующее.

- Статистически значимые различия в показателях КОС крови пуповины у детей, рожденных через естественные родовые пути и путем кесарева сечения, во всех клинических группах отсутствуют ($p > 0,05$).

Таблица 4

Показания для кесарева сечения у обследованных женщин, n (%)

Показания	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 80)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
Дистресс плода	13 (56,5)	16 (20,0)	5 (7,1)*
Тяжелая преэклампсия	4 (17,4)	10 (12,5)	0
HELLP-синдром	0	1 (1,3)	0
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (8,7)	4 (5,0)	1 (1,4)*
Поперечное положение плода	0	3 (3,7)	0
Крупный плод, узкий таз	0	0	3 (4,3)
Аномалии родовой деятельности	0	0	2 (2,9)
Отягощенный акушерский анамнез (кесарево сечение в анамнезе)	0	0	2 (2,9)

Особенности течения беременности в зависимости от величины перебро-плацентарного соотношения (ЦПО)

Параметры	Группы с нарушениями фетоплацентарного кровотока (n = 103)	Контрольная группа (n = 70)	P
Величина ЦПО	1,01 ± 0,36	1,71 ± 0,31	0,0001
Кесарево сечение, n (%)	53 (51,5)	13 (18,4)	0,0050
Кесарево сечение по показанию «дистресс плода», n (%)	29 (28,2)	5 (7,1)	0,0020
Внутриутробная задержка роста плода, n (%)	52 (50,5)	2 (2,9)	0,0050
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, n (%)	6 (5,7)	1 (1,4)	0,2900

- Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у детей, рожденных через естественные родовые пути, статистически значимо выше по сравнению с таковой у младенцев, рожденных оперативным путем, во всех клинических группах (p < 0,05). На 5-й минуте эта значимость исчезает (p > 0,05).

Таблица 6

Оценка состояния новорожденных

Параметры	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 80)	3-я группа (контрольная) (n = 70)
Пол, n (%)			
• мужской	13 (56,5)	35 (43,8)	29 (41,4)
• женский	10 (43,5)	45 (56,2)	41 (58,6)
Средняя масса тела, г	1256 ± 482	1926 ± 515**	2982 ± 669
Экстремально низкая масса тела (менее 1000 г), n (%)	9 (39,1)	1 (1,3)**	0
Очень низкая масса тела (1000–1500 г), n (%)	6 (26,1)	19 (23,8)	1 (1,4)*
Низкая масса тела (1501–2499 г), n (%)	8 (34,8)	48 (60,0)**	2 (2,9)*
Длина тела, см	37 ± 5,2	43 ± 4,7**	47,0 ± 5,1*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы:			
• 1–3	4 (17,4)	5 (6,3)**	1 (1,4)*
• 4–5	8 (34,8)	16 (20,0)**	1 (1,4)*
• 6–7	8 (34,8)	21 (26,2)**	28 (40,0)*
• ≥ 8	3 (13,0)	38 (47,5)**	40 (57,2)*
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы:			
• < 8	16 (69,6)	23 (28,8)**	3 (4,3)*
• ≥ 8	7 (30,4)	56 (70,0)**	67 (95,7)*
СРАР-терапия, n (%)	5 (21,7)	7 (8,8)**	3 (4,3)*
Аппаратная искусственная вентиляция легких, n (%)	5 (21,7)	7 (8,8)**	1 (1,4)*
pH крови < 7,2, n (%)	8 (34,8)	14 (17,5)**	2 (2,9)*

- Существует слабая положительная корреляция между кислотно-основными показателями крови и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте: чем ниже показатели КОС, тем ниже оценка по шкале Апгар (r = 0,24, p = 0,034) во всех клинических группах. Корреляционных связей между кислотно-основными показателями и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте нет (r = 0,15, p ≥ 0,05).
- Случаев перинатальной смертности не было ни в одной клинической группе.

С нашей точки зрения, для анализа исходов беременности при различных нарушениях ФПК важна оценка состояния детей в течение первого года жизни.

Масса тела детей оценивалась по нормативным таблицам ВОЗ (WHO Child Growth Standards). За норму был принят диапазон от 3-го до 97-го перцентиля. С учетом недоношенности детей проводились также подсчеты по скорректированному возрасту. Результаты представлены в таблице 7.

Младенцы из контрольной группы при динамическом наблюдении чаще имели нормальную для возраста массу, чем дети, рожденные при различных вариантах нарушения ФПК у матерей. Частота встречаемости детей первого года жизни с недостаточной массой тела является некоторым

Таблица 7

Масса тела детей первого года жизни, включенных в исследование, n (%)

Масса тела	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 52)	3-я группа (контрольная) (n = 41)	
Через 3 месяца	нормальная	14 (73,7)	39 (75,0)**	35 (85,3)*
	недостаточная	5 (26,3)	13 (25,0)	4 (9,8)*
	избыточная	0	0	2 (4,9)*
Через 6 месяцев	нормальная	10 (52,6)	42 (80,8)**	34 (82,9)
	недостаточная	9 (47,4)	10 (19,2)**	5 (12,2)*
	избыточная	0	0	2 (4,9)*
Через 12 месяцев	нормальная	10 (52,6)	42 (80,8)**	30 (73,1)*
	недостаточная	9 (47,4)	9 (17,3)**	4 (9,8)*
	избыточная	0	1 (1,9)	7 (17,1)*

отражением частоты встречаемости ВЗРП в группах с нарушением кровотока. При этом в контрольной группе количество детей с недостаточной массой тела во все возрастные периоды в течение первого года жизни превосходит частоту встречаемости в ней ВЗРП.

Нервно-психическое развитие оценивалось по четырем группам развития (табл. 8):

- 1-я группа — дети с развитием в пределах нормы или опережающим по одному или нескольким показателям;
- 2-я группа — дети с задержкой в развитии на 1 эпикризный срок (до года — на 1 месяц) и с негармоничным развитием по одному или нескольким показателям;
- 3-я группа — дети с задержкой на 2 эпикризных срока и с негармоничным развитием (часть показателей ниже на 1, а часто на 2 эпикризных срока);

- 4-я группа — дети с задержкой на 3 эпикризных срока.

При динамическом наблюдении отмечено, что детей первого года жизни 3-й и 4-й групп нервно-психического развития было статистически значимо больше в группе рожденных матерями с критическими нарушениями ФПК ($p < 0,05$). Наблюдалось более быстрое восстановление детей, у матерей которых были умеренные нарушения кровотока ($p < 0,05$).

Частота неврологических заболеваний у детей первого года жизни представлена в таблице 9.

Осложнения со стороны нервной системы (практически по всем нозологическим единицам) существенно чаще встречались у детей, рожденных женщинами с выраженными нарушениями ФПК ($p < 0,05$). Нормализация неврологического состояния быстрее происходила в группе детей женщин с умеренными нарушениями ФПК.

Таблица 8

Оценка нервно-психического развития детей по группам здоровья, n (%)

Психосоматическое развитие		1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 52)	3-я группа (контрольная) (n = 41)
Через 3 месяца	1-я группа	0	5 (9,6)	29 (70,7)*
	2-я группа	4 (21,1)	18 (34,6)**	7 (17,1)*
	3-я группа	10 (52,6)	15 (28,9)**	4 (9,8)*
	4-я группа	5 (26,3)	14 (26,9)	1 (2,4)*
Через 6 месяцев	1-я группа	0	5 (9,6)	32 (78,0)*
	2-я группа	4 (21,1)	18 (34,6)**	7 (17,1)*
	3-я группа	10 (52,6)	22 (42,0)**	2 (4,9)*
	4-я группа	5 (26,3)	7 (13,5)**	0
Через 12 месяцев	1-я группа	0	15 (28,9)	36 (87,8)*
	2-я группа	6 (31,5)	28 (53,8)**	4 (9,8)*
	3-я группа	8 (42,2)	9 (17,3)**	1 (2,4)*
	4-я группа	5 (26,3)	0**	0

Таблица 9

Сравнительная характеристика неврологической заболеваемости детей, включенных в исследование, n (%)

Неврологические заболевания		1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 52)	3-я группа (контрольная) (n = 41)
Через 3 месяца	незрелость нервной системы	17 (89,5)	44 (84,6)	2 (4,9)*
	перинатальное поражение нервной системы	4 (21,1)	9 (17,3)	0
	внутрижелудочковые кровоизлияния	1 (5,3)	0	0
	врожденная гидроцефалия	0	1 (1,9)	0
	мышечная дистония	3 (15,8)	6 (11,6)**	2 (4,9)
Через 6 месяцев	незрелость нервной системы	8 (42,1)	3 (5,8)**	2 (4,9)*
	перинатальное поражение нервной системы	2 (10,6)	5 (9,6)**	0
	внутрижелудочковые кровоизлияния	1 (5,3)	0**	0
	врожденная гидроцефалия	0	1 (1,9)	0
	мышечная дистония	3 (15,8)	5 (9,6)**	2 (4,9)*
Через 12 месяцев	незрелость нервной системы	4 (21,1)	0	0
	внутрижелудочковые кровоизлияния	1 (5,3)	0	0
	врожденная гидроцефалия	0	1 (1,9)	0
	мышечная дистония	2 (10,6)	3 (5,8)**	0
	задержка моторного развития	3 (15,8)	7 (13,5)	1 (2,4)*
	задержка психоречевого развития	1 (5,3)	2 (3,8)	0

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало наше исследование, между патологически скоростями кровотока в сосудах системы «мать — плацента — плод» и неблагоприятными исходами для плода существуют определенные причинные взаимосвязи. Увеличение сопротивления в плацентарной системе кровообращения приводит к задержке роста плода и изменениям его гемодинамики. Своевременное обнаружение патологических скоростей кровотока дает возможность более ранней диагностики гипотрофии и гипоксии плода.

Есть веские причины полагать, что функциональные нарушения в фетоплацентарной системе — непрерывный прогрессирующий процесс, и при истощении компенсаторных резервов это прогрессирование проявляется в нарастании степени тяжести патологических показателей доплерометрии. Выраженность нарушений кровообращения при доплерометрии коррелирует со степенью нарушения внутриутробного состояния плода. Соответственно, когда обнаруживается «нулевой» или реверсный конечно-диастолический кровоток в АП, разумно предположить развитие серьезных перинатальных осложнений. Реверсный кровоток ассоциируется с 50–100% перинатальной смертностью. Большинство плодов с реверсным кровотоком гибнут в течение нескольких дней после его обнаружения [8, 9].

Однако в нашем исследовании не было перинатальных потерь, что связано с тактикой ведения беременных с критическими нарушениями кровотока, принятой в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». При критических вариантах нарушения ФПК в ОПЦ проводят курс профилактики респираторного дистресс-синдрома и родоразрешение в течение 48–72 часов, а иногда немедленно.

По-нашему мнению, важный фактор, определяющий перинатальные исходы, — величина ЦПО, являющаяся следствием рефлекторной защиты мозга при нарушениях ФПК. Нами продемонстрировано, что при низких его значениях (менее 1,09) существенно возрастает частота ВЗРП, дистресса плода. Такого же мнения придерживаются другие исследователи [10], которые показали, что снижение величины ЦПО происходит еще до того, как формируется синдром ВЗРП. Эти же авторы убедительно доказали, что при уменьшении ЦПО повышается частота оперативного абдоминального родоразрешения по показанию «дистресс плода» и госпитализации новорожденного в отделение интенсивной терапии [12]. Однако при сроках беременности, близких к доношенному, ЦПО обладает низкой прогностической ценностью в отношении перинатальных исходов [11].

Нами продемонстрировано, что доплерометрия обязательно должна применяться при исследовании плодов с предполагаемой массой выше 10-го перцентиля для повышения точности прогноза перинатальных исходов. Частота встречаемости нарушения ФПК при отсутствии ВЗРП, по нашим данным, составила 49,5% (51 плод из 103), причем в группе с умеренными нарушениями эта частота была 56,3% (45 из 80), а в группе с выраженными нарушениями — 26,1% (6 из 23). По данным I. Monier и соавт. [5], ультразвуковая диагностика обладает положительной прогностической ценностью в антенатальной диагностике ВЗРП лишь в 21,7% наблюдений. Таким образом, исходя из наших результатов, доплерометрия может повысить точность прогноза перинатальных исходов и предотвратить антенатальные потери.

Наше исследование показало, что состояние новорожденного при нарушениях ФПК не связано со способом родоразрешения, а зависит только от выраженности этих нарушений. При критических значениях ФПК отмечены наиболее низкие оценки новорожденных по шкале Апгар, наиболее низкие величины рН крови из АП, а также более частое применение СРАР-терапии и аппаратной ИВЛ в сравнении со случаями умеренных нарушений ФПК и с группой контроля при сопоставимых сроках беременности при родоразрешении. Это согласуется с данными М.А. Кардановой [4], которая показала, что все характеристики и показатели новорожденных с антенатально критическим состоянием были статистически значимо ниже, чем при отсутствии изменений кровотока.

Все дети в группе с критическим состоянием плода нуждались в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии, 50% из них проводилась ИВЛ. При оценке клинического и метаболического статуса новорожденных с антенатальным критическим состоянием в большинстве случаев отмечены значительные гипоксические нарушения, респираторный ацидоз, проявления тканевой и дыхательной гипоксии, а также тромбоцитопения, анемия, гипогликемия.

Нами обнаружено, что выраженные нарушения плацентарного кровотока ассоциированы с нарушением физического и психомоторного развития у детей первого года жизни. Эти данные подтверждаются исследованием Э.М. Иутинского и соавт. [13], в котором показано, что дети, рожденные от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, в течение первого года жизни меньшими темпами набирают рост и вес, а также имеют больший риск развития различного рода неврологической патологии, проявляющийся в увеличении частоты судорог, беспокойности и тревожности. Возможной причиной этого является гипоксическое поражение головного мозга во время их внутриутробного периода. В дальнейшем оно проявляется нарушением процессов физического и нервно-психического развития [13]. Указанный факт всегда необходимо учитывать при выборе тактики ведения беременных женщин с прогрессирующими нарушениями плацентарного кровотока, следует планировать родоразрешение до достижения критических значений плацентарной перфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение фетоплацентарного кровотока (ФПК) является важным прогностическим фактором неблагоприятных перинатальных исходов: малой массы тела при рождении, низкой оценки по шкале Апгар, низкой величины рН, применения вспомогательной вентиляции. Нарушение ФПК позволяет прогнозировать и развитие отдаленных осложнений — нарушений физического и психомоторного развития у детей первого года жизни. Наиболее часто неблагоприятные исходы встречаются в случаях «нулевого» или реверсного конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины, поэтому крайне важно провести родоразрешение до формирования критических нарушений кровотока.

Величина церебро-плацентарного соотношения ниже 1,09 ассоциирована с повышением частоты встречаемости осложнений беременности — внутриутробной задержки роста плода, дистресса плода, а также кесарева сечения, поэтому его измерение должно стать обязательным компонентом антенатальной доплерометрии.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнатко И.В., Карданова М.А., Мирющенко М.М., Байбулатова Ш.Ш. Патогенез, диагностика, перинатальные исходы при критическом состоянии плода. *Арх. акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 4: 43–4. [Ignatko I.V., Kardanova M.A., Miryushchenko M.M., Baibulatova Shch.Sh. Patogenez, diagnostika, perinata'nye iskhody pri kriticheskom sostoyanii ploda. *Arkh. akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015; 4: 43–4. (in Russian)]
- Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Узлова Т.В., Тарасова Л.Б., Кирсанов М.С. и др. Доплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией. *Вестн. ЮУрГУ*. 2013; 13(4): 64–8. [Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L., Uzlova T.V., Tarasova L.B., Kirsanov M.S. i dr. Doplerometricheskie pokazateli matochno-platsentarno-plodovogo krovotoka pri beremennosti, oslozhnennoi preeklampsiei. *Vestn. YuUrGU*. 2013; 13(4): 64–8. (in Russian)]
- Унаниян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гурьев Т.Д., Ильичева Т.С., Бабурин Д.В. и др. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*. 2015; 17(6): 37–40. [Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Il'icheva T.S., Baburin D.V. i dr. Platsentarnaya nedostatocnost': osobennosti etiopatogeneza, terapii i profilaktiki. *Consilium Medicum*. 2015; 17(6): 37–40. (in Russian)]
- Карданова М.А. Комплексная оценка фетоплацентарной системы в прогнозировании перинатальных исходов при критическом состоянии плода: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. 190 с. [Kardanova M.A. Kompleksnaya otsenka fetoplatsentarnoi sistemy v prognozirovanii perinata'nykh iskhodov pri kriticheskom sostoyanii ploda: Dis. ... kand. med. nauk. M.; 2015. 190 s. (in Russian)]
- Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG*. 2015; 122(4): 518–27. DOI: 10.1111/1471-0528.13148
- Медведев М.В., Куряк А., Юдина Е.В. Доплерография в акушерстве. М.: РАВУЗДПГ; Реальное время; 1999. 160 с. [Medvedev M.V., Kuryak A., Yudina E.V. Doplerografiya v akusherstve. M.: RAVUZDPG; Real'noe vremya; 1999. 160 s. (in Russian)]
- Хитров М.В., Охалкин М.Б., Карпов А.Ю. Доплерометрия в акушерстве: критический взгляд. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии*. 2000; 1: 49–53. [Khitrov M.V., Okhalkin M.B., Karpov A.Yu. Doplerometriya v akusherstve: kriticheskii vzglyad. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii, pediatrii*. 2000; 1: 49–53. (in Russian)]
- Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве. М.: Медпресс-информ; 2011. 719 с. [Merts E. Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve. M.: Medpress-inform; 2011. 719 s. (in Russian)]
- Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. Pathology of the human placenta. Berlin—Heidelberg: Springer; 2012. 941 p.
- Khalil A., Morales-Rosello J., Khan N., Agarwal P., Bhide A., Papageorghiou A. et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am. J. Obstet Gynecol*. 2017; 216(6): 606.e1–10.
- Akolekar R., Syngelaki A., Gallo D.M., Poon L.C., Nicolaides K.H. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2015; 46(1): 82–92. DOI: 10.1002/uog.14842
- Khalil A., Morales-Rosello J., Morlando M., Hannan H., Bhide A., Papageorghiou A. et al. Is cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015; 213(1): 54.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.024
- Иутинский Э.М., Дворянский С.А., Овчинников В.В. Особенности физического и психического развития детей первого года жизни, рожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью. *Практ. мед.* 2015; 1(86): 69–71. [Iutinskii E.M., Dvoryanskii S.A., Ovchinnikov V.V. Osobennosti fizicheskogo i psikhicheskogo razvitiya detei pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materei s fetoplatsentarnoi nedostatocnost'yu. *Prakt. med*. 2015; 1(86): 69–71 (in Russian)]



Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода

Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Н.Р. Ахмадеев

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования: изучить значение определения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при синдроме задержки роста плода (СЗРП).

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 50 пар женщин на сроках 22⁺⁰–39⁺⁰ недель гестации. В основную группу вошли 50 пациенток с беременностью, осложненной СЗРП различной степени тяжести, в группу сравнения — 50 беременных без данного осложнения, родивших преждевременно или в срок нормотрофных детей. При проведении корреляционного анализа беременные были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации: I подгруппа — 22⁺⁰–29⁺⁶ недель (n = 34, 34,0%), II подгруппа — 30⁺⁰–39⁺⁰ недель (n = 66, 66,0%). Проведены клинико-anamnestическое обследование, кардиотокография, ультразвуковое исследование системы «мать — плацента — плод», определение с помощью иммуноферментного анализа уровня VEGF в сыворотке крови.

Результаты. Выявлена умеренная корреляционная связь уровня VEGF со степенью СЗРП у женщин с диагностированным СЗРП в I подгруппе исследования. При этом у 47 (94%) пациенток с диагностированным СЗРП независимо от срока гестации уровень VEGF был ≥ 100 пг/мл ($p = 0,0001$). Все случаи антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти зарегистрированы при содержании VEGF > 200 пг/мл ($p = 0,0001$). У пациенток без СЗРП корреляция содержания VEGF с основными перинатальными осложнениями не выявлена.

Заключение. Проведенное нами исследование подтверждает значение определения уровня VEGF как значимого метода оценки риска мертворождения или ранней неонатальной смерти.

Ключевые слова: ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для цитирования: Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 18–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21



Perinatal Outcomes and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Growth-Restricted Fetuses

E.V. Ulyanina, I.F. Fatkullin, N.R. Akhmadeev

Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To identify the value of measuring vascular endothelial growth factor (VEGF) for predicting unfavorable perinatal outcomes in women with growth-restricted fetuses.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: Fifty pairs of women were examined at weeks 22/0 to 39/0 of gestation. The main group was composed of 50 women whose pregnancies were complicated by intrauterine growth restriction (IUGR) of varying severity. The comparison group was made up of 50 pregnant women without this complication, who gave birth to normotrophic preterm or term babies. For purposes of correlation analysis, the women were divided into two subgroups according to the number of weeks of gestation: weeks 22/0 to 29/6 (subgroup I, n = 34, 34.0%) and weeks 30/0 to 39/0 (subgroup II, n = 66, 66.0%). Study procedures included a medical history, clinical examination, cardiotocography, ultrasonography of the fetal-placental-maternal system, and measurement of serum VEGF levels by immunoassay.

Study Results: The study revealed a moderate correlation between VEGF levels and the severity of IUGR in women from subgroup I. Forty-seven patients with diagnosed IUGR (94%) had VEGF of 100 pg/mL or higher ($p = 0.0001$), regardless of the week of gestation. All cases of antenatal fetal death and early neonatal death were reported in women with VEGF higher than 200 pg/mL ($p = 0.0001$). In women without IUGR there was no correlation between VEGF levels and the main perinatal complications.

Conclusion: This study confirmed the role of VEGF as an important tool for assessing the risk of stillbirth and early neonatal death.

Keywords: angiogenesis, vascular endothelial growth factor.

For reference: Ulyanina E.V., Fatkullin I.F., Akhmadeev N.R. Perinatal Outcomes and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with Growth-Restricted Fetuses. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 18–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21

В структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности синдром задержки роста плода (СЗРП) занимает ведущее место, продолжая оставаться актуальной проблемой современного акушерства [1]. Поскольку СЗРП является следствием плацентарной недостаточности,

особая роль отводится изучению развития плаценты и факторов, регулирующих его течение.

Развитие плаценты — сложный многоэтапный процесс, включающий имплантацию зародыша, инвазию трофобласта в стенку матки, трансформацию материнских спиральных

Ахмадеев Нариман Рустэмович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: akhmadeevnr@gmail.com

Ульянина Елена Валерьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: ualena87@yandex.ru

Фаткуллин Ильдар Фаридович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: fatkullin@yandex.ru

артерий, формирование сосудов путем васкулогенеза и ангиогенеза, развитие ворсин хориона, стабилизацию и сохранение сосудистого русла. Все эти стадии регулируются в том числе различными факторами роста (ФР). Нарушение на любом из этапов приводит к изменениям в маточно-плацентарном кровотоке, что становится основным предиктором осложненной беременности [2].

Растворимые формы ангиогенных рецепторов связывают ФР, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза. Выраженность дисбаланса ФР определяет глубину сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе и степень тяжести его поражения [3]. Наибольшее значение для ангиогенеза имеет сосудистый эндотелиальный ФР (vascular endothelial growth factor, VEGF), изоформа VEGF-A 165. Экспрессия VEGF повышается в ответ на гипоксию, в отличие от других ФР, выработка которых не зависит от содержания кислорода [4].

Избыточная экспрессия VEGF ассоциирована с компенсаторной попыткой увеличить производство оксида азота сосудистыми эндотелиальными клетками с целью вазодилатации. VEGF-A 165 имеет массу 45 кДа, избирательно стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов. Являясь самой распространенной формой, он способен в отличие от других изоформ VEGF поступать в кровоток в значимых количествах, что важно при определении уровня этого ФР.

Растворимая форма VEGF-A 165 более доступна для исследования в материнской циркуляции и отражает изменение содержания данного ФР в циркуляции и тканях плода. Около 50% этого белка связаны с поверхностью клетки и 50% способны диффундировать, что отличает его от других изоформ VEGF [5, 6]. Уровень VEGF у женщин с СЗРП может быть маркером гипоксического состояния плода.

Цель исследования: изучить значение определения уровня VEGF для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при СЗРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ течения беременности, родов и перинатальные исходы 50 пар женщин, родивших на разных сроках беременности в акушерском физиологическом отделении № 1 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани в 2013–2016 гг. В основную группу вошли 50 пациенток с беременностью, осложненной СЗРП различной степени тяжести. В группу сравнения включили 50 беременных без данного осложнения, родивших преждевременно или в срок нормотрофных детей. При проведении корреляционного анализа беременные были разделены на подгруппы в зависимости от срока гестации: I подгруппа — 22⁺⁰–29⁺⁶ недель (n = 34, 34,0%), II подгруппа — 30⁺⁰–39⁺⁰ недель (n = 66, 66,0%).

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, сроки гестации — 22⁺⁰–39⁺⁰ недель. Критерии исключения: многоплодная беременность, соматическая патология, в том числе СД, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, врожденные пороки, онкологические заболевания, срок гестации менее 22⁺⁰ недель.

Всем женщинам проведены клиничко-анамнестическое обследование, кардиоотография (КТГ), доплерометрическое исследование и УЗИ в системе «мать — плацента — плод» с прогностической оценкой роста плода, определение уровня VEGF в сыворотке крови матери методом иммуноферментного анализа.

Все участницы подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

Статистическую обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MS Excel v. 2010 и интегрированного пакета Statistica 10, включающих классические методы описательной статистики. При проведении статистического анализа с учетом распределения в группах, чаще отличавшегося от нормального, применяли критерий согласия Пирсона, при описании центральной тенденции — медиану, при описании вариабельности количественных данных — нижний и верхний квартили. Статистическим показателем служил критерий Вилкоксона. Корреляция определялась по критерию r Пирсона. Сравнение пар проводилось при помощи теста МакНемара с расчетом показателя χ^2 с одной степенью свободы. Нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены пары беременных различного паритета: 34 (68,0%) пары первородящих и 16 (32,0%) пар повторнородящих. Возраст участниц варьировал от 20 до 39 лет, медиана возраста — 28 (26; 30) лет. Беременность завершилась родами на сроках 37⁺⁰ недель беременности и более у 20 (40,0%) пар пациенток. Преждевременные роды произошли у 30 (60,0%) пар.

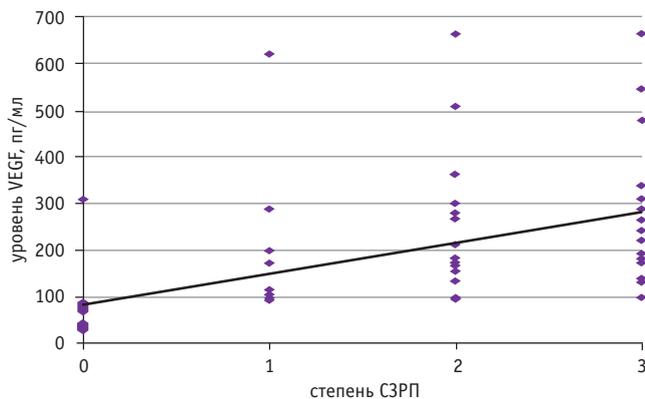
У 19 (38,0%) пар женщин роды велись через естественные родовые пути. Условиями ведения родов через естественные родовые пути были самопроизвольное начало родов, головное предлежание плода, срок гестации 37⁺⁰ недель и более, зрелые родовые пути (оценка шейки матки по шкале Bishop 5–8 баллов), обезболивание методом эпидуральной анальгезии, непрерывная мониторинговая КТГ для оценки состояния плода в родах.

Абдоминальное родоразрешение проведено у 31 (62,0%) пары пациенток. В 22 (71,0%) парах кесарево сечение осуществлялось по показаниям со стороны плода (отсутствие динамики роста плода, критическое состояние плодово-плацентарного кровотока по УЗИ, признаки фетального дистресса по КТГ).

При анализе течения настоящей беременности в I подгруппе выявлена умеренная корреляция уровня VEGF с такими осложнениями беременности, как острая респираторная вирусная инфекция и кольпит, что объясняется активностью проангиогенных факторов и их ролью в развитии инфекционно-воспалительного процесса. Во II подгруппе найдена умеренная корреляция уровня VEGF с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также с массой тела женщины к моменту зачатия. При этом не обнаружилась значимая корреляция содержания VEGF со степенью СЗРП, наличием анемии, пиелонефритом и отслойкой плодного яйца и хориона в I триместре беременности.

Уровень VEGF имел лишь умеренную корреляцию со степенью СЗРП в I подгруппе и не имел таковой во II подгруппе. Зафиксирована зависимость уровня VEGF от степени СЗРП в 50 парах (рис.). Концентрация VEGF ≥ 100 пг/мл значимо чаще (94%, $p = 0,0001$) наблюдалась у пациенток с диагностированным СЗРП, независимо от срока гестации. При этом в монографии А.Н. Стрижакова и соавт. [7] указывается, что на сроках более 23⁺⁰ недель признаком декомпенсированной плацентарной недостаточности является уровень VEGF 121 пг/мл и более. Снижение диагностического уровня VEGF до 100 пг/мл может расширить показания

Рис. Зависимость уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) от степени синдрома задержки роста плода (СЗРП)



для госпитализации пациенток с СЗРП для обследования и динамического наблюдения.

Перинатальные исходы значительно различались в группах, исходы пациенток с диагностированным СЗРП представлены в *таблице 1*, пациенток группы сравнения — в *таблице 2*. В обеих таблицах процентное соотношение перинатальных исходов подсчитано с вычетом антенатально умерших плодов.

У пациенток с антенатально диагностированным СЗРП родились 37 (74,0%) живых детей. У 9 (18,0%) новорожденных после рождения установлен диагноз СРЗП I степени, у 23 (46,0%) — II степени, у 18 (36,0%) — III степени.

В 13 (26,0%) случаях произошла антенатальная гибель плода: у 12 (24,0%) участниц I подгруппы и у 1 (2,0%) из II подгруппы. Антенатальная гибель плода чаще происходила у первобеременных и первородящих женщин (умеренная корреляция). Выявлена сильная корреляция антенатальной гибели плода с возрастом беременной. Отмечается,

что уровень VEGF имел умеренную корреляцию с антенатальной гибелью плода лишь в I подгруппе и не имел таковой во II подгруппе исследования.

Причинами антенатальной гибели плода, согласно результатам патолого-анатомической экспертизы, стали гипоксия, экстремально низкая масса тела, синдром дыхательных расстройств.

Антенатальная гибель плода у пациенток с диагностированным СЗРП происходила статистически значимо чаще ($p = 0,026$). При этом все случаи мертворождения зарегистрированы у матерей с уровнем VEGF более 200 пг/мл ($p = 0,0001$).

В раннем неонатальном периоде умерли 2 (5,4%) ребенка — на 1-е и 4-е сутки. Один новорожденный умер на 7-е сутки после рождения. Все 3 случая произошли на фоне недоношенности (26, 27, 29 недель гестации при рождении). Следует отметить, что все эти дети родились от матерей с уровнем VEGF более 200 пг/мл ($p = 0,0001$).

Выявлялась обратная умеренная корреляция концентрации VEGF с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах в I подгруппе. Во II подгруппе определялась умеренная отрицательная корреляция между уровнем VEGF и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте и сильная положительная корреляция — с оценкой на 5-й минуте.

Состояние детей, оцененное по шкале Апгар, зависело от срока гестации при рождении и степени выраженности СЗРП. В I подгруппе ($n = 5$) все дети были рождены в асфиксии тяжелой степени: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 2 (2; 2) балла, на 5-й минуте — 4 (4; 5) балла. Всем 5 младенцам потребовались реанимационные мероприятия.

Во II подгруппе ($n = 32$) в удовлетворительном состоянии родились 8 (25,0%) новорожденных, в асфиксии средней степени — 23 (72,0%), в асфиксии тяжелой степени — 1 (3,0%) ребенок. Была установлена сильная положительная корреляция уровня VEGF с внутрижелудочковым кровоизлиянием в I подгруппе. Определялась также его сильная

Таблица 1

Основные перинатальные исходы у детей пациенток с диагностированным синдромом задержки роста плода в зависимости от срока гестации, n (%)

Срок гестации	Антенатальная гибель плода	Асфиксия	Церебральная ишемия	Внутрижелудочковое кровоизлияние	Синдром дыхательных расстройств	Потребность в искусственной вентиляции легких
22 ⁺⁰ –28 ⁺⁶ (n = 17)	12 (70,58)	5 (100,0)	2 (40,00)	3 (50,00)	2 (40,00)	5 (100,00)
30 ⁺⁰ –39 ⁺⁰ (n = 33)	1 (3,03)	24 (75,00)	24 (75,00)	19 (59,38)	9 (28,13)	5 (15,63)
Всего (n = 50)	13 (26,00)	29 (78,38)	26 (70,27)	22 (59,46)	11 (29,73)	10 (27,03)

Таблица 2

Основные перинатальные исходы у детей пациенток без диагностированного синдрома задержки роста плода в зависимости от срока гестации, n (%)

Срок гестации	Антенатальная гибель плода	Асфиксия	Церебральная ишемия	Внутрижелудочковое кровоизлияние	Синдром дыхательных расстройств	Потребность в искусственной вентиляции легких
22 ⁺⁰ –28 ⁺⁶ (n = 17)	2 (11,76)	15 (100,00)	15 (100,00)	14 (93,33)	15 (100,00)	15 (100,00)
30 ⁺⁰ –39 ⁺⁰ (n = 33)	0	13 (39,39)	4 (12,12)	0	0	3 (9,09)
Всего (n = 50)	2 (4,00)	28 (58,33)	19 (39,58)	14 (29,17)	15 (31,25)	18 (37,50)

отрицательная корреляция с развитием церебральной ишемии (ЦИ). Корреляция содержания VEGF с пневмонией, синдромом дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью была умеренной. Во II подгруппе уровень VEGF умеренно коррелировал с ЦИ, формированием ателектазов легких и синдромом дыхательных расстройств.

У пациенток без диагностированного СЗРП родились 48 (96,0%) живых детей. В 2 (4,0%) случаях в I подгруппе произошла антенатальная гибель плода. Причинами ее, по данным патолого-анатомической экспертизы, были гипоксия плода и внутриутробная инфекция неясной этиологии. В связи с малым числом мертворождений выявление корреляции не представляется возможным. В раннем неонатальном периоде умерших новорожденных не было. Состояние детей, оцененное по шкале Апгар, зависело от срока гестации при рождении.

В I подгруппе (n = 17) 10 младенцев были рождены в асфиксии тяжелой степени, 5 — в асфиксии средней степени: оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 3 (2; 4) балла, на 5-й минуте — 5 (4; 6) баллов, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Во II подгруппе (n = 33) в удовлетворительном состоянии родились 20 (60,61%) новорожденных, в асфиксии средней степени — 13 (39,39%), рожденных в асфиксии тяжелой степени не было. Корреляция уровня VEGF у пациенток без антенатально диагностированного СЗРП с основными перинатальными осложнениями не выявлена.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте в группе с диагностированным СЗРП составляла 2 (2; 2) балла, на 5-й минуте — 4 (4; 5) балла в I подгруппе и 7 (6; 7) и 8 (7; 8) баллов во II подгруппе соответственно. Однако перинатальные исходы в первую очередь были обусловлены сроком гестации. При этом достоверность различий в парах новорожденных не соответствует достаточным уровням: для асфиксии средней степени $p = 0,0614$, для асфиксии тяжелой степени $p = 0,2482$. Не было также статистически значимых различий между парами по потребности в ИВЛ и ее длительности

($p = 0,47$), а также по потребности во введении препарата сурфактанта ($p = 0,2482$).

При этом наблюдались значительные различия между группами по развитию дыхательной недостаточности ($p = 0,0133$) и ЦИ ($p = 0,0001$).

В рамках проведенного исследования производились осмотр и патогистологическое исследование последов 50 пациенток основной группы. При осмотре 15 (30%) последов было выявлено краевое прикрепление пуповины. Масса исследуемых плацент варьировала от 99 г до 464 г, дефицит массы плаценты обнаружен при гистологическом исследовании у 37 (74%) женщин.

Найдена корреляционная связь уровня VEGF и массы плаценты: в I подгруппе $r = 0,39$, во II подгруппе $r = 0,50$. При гистологическом исследовании плаценты чаще всего выявлялись инфаркты (48%), различные воспалительные изменения — децидуит, мембранит, интервеллузит (38%), облитерационная ангиопатия (16%). Не было корреляции между результатами гистологического исследования последа и перинатальными исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роли сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в патогенезе развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (СЗРП) посвящено большое количество исследований. При этом концентрация VEGF рассматривается как ранний маркер плацентарной недостаточности и СЗРП. Определение уровня VEGF в сыворотке крови может стать дополнительным критерием в комплексном подходе к диагностике СЗРП.

Проведенное нами исследование позволяет прогнозировать и оценивать неблагоприятные перинатальные исходы и предполагает выработку оптимальной системы обследования на основании градации уровней VEGF. Данное исследование подтверждает значение определения уровня VEGF как значимого метода в диагностике риска мертворождения или ранней неонатальной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wijs L.A., de Graaff E.C., Leemaqz S. Causes of stillbirth in a socioeconomically disadvantaged urban Australian population — a comprehensive analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(23): 2851–7. DOI: 10.1080/14767058.2016.1265933
2. Su E.J., Xin H., Yin P., Dyson M., Coon J., Farrow K.N. et al. Impaired fetoplacental angiogenesis in growth restriction fetuses with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry is mediated by aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(1): E30–40. DOI: 10.1210/jc.2014-2385
3. Макаров О.В., Козлов П.В., Кузнецов П.А. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности. *Вестн. РГМУ.* 2014; 4: 34–7. [Makarov O.V., Kozlov P.V., Kuznetsov P.A. Rol' disbalansa sosudistykh faktorov rosta v razvitií oslozhnenij beremennosti. *Vestn. RGMU.* 2014; 4: 34–7. (in Russian)]
4. Sergent F., Hoffmann P., Brouillet S., Garnier V., Salomon A., Murthi P. et al. Sustained endocrine gland derived vascular endothelial growth factor levels beyond the first trimester of pregnancy display phenotypic and functional changes associated with the pathogenesis

of pregnancy induced hypertension. *Hypertension.* 2016; 68(1): 148–56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07442

5. Артюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2013; 8(1): 12–18. Artyunyan I.V., Kananyhina E.Yu., Makarov A.V. Rol' receptorov VEGF-A165 v angiogeneze. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013; 8(1): 12–18. (in Russian)]
6. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2013; 7(2): 29–33. [Volkova E.V., Kopylova Yu.V. Rol' sosudistykh faktorov rosta v patogeneze placentarnoj nedostatochnosti. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013; 8(1): 12–18. (in Russian)]
7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 176 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timohina E.V., Kardanova M.A. Kriticheskoe sostoyanie ploda: diagnosticheskie kriterii, akusherskaya taktika, perinatal'nye iskhody. М.: GEHOTAR-Media; 2018. 176 с. (in Russian)]



«Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы

Н.В. Артымук¹, О.А. Тачкова¹, С.Н. Шурыгин²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ»

Цель обзора: провести анализ современных данных литературы о влиянии ожирения на репродуктивное здоровье женщин и их потомства.

Основные положения. Распространенность ожирения в настоящее время растет во всех странах и в всех группах населения. Ожирение способствует развитию таких осложнений беременности и родов, как преэклампсия, гестационный диабет, дистоция плечиков, плацентарная недостаточность, родоразрешение путем кесарева сечения, асфиксия, а также внутриутробной гибели плода, материнской и ранней неонатальной смертности. нарушению лактации. У потомства женщин с ожирением выше частота некоторых пороков развития, макросомии, гипотрофии, детского церебрального паралича, эпилепсии, сниженного нейropsychического развития. Дочери женщин с ожирением имеют высокую частоту репродуктивных нарушений и таким образом замыкают «порочный репродуктивный цикл». Наиболее значимыми факторами риска репродуктивных расстройств являются нарушения пищевого поведения у подростков и индекс массы тела матери на момент наступления беременности.

Заключение. Основной интервенцией для профилактики проблем у потомства является прекоцепционная модификация образа жизни матери. Снижение массы тела, достигаемое как консервативным, так и хирургическим путем, эффективно для улучшения перинатальных исходов. Регулярные физические упражнения могут быть полезны детям, рожденным женщинами с ожирением, в любом возрасте.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивное здоровье, репродуктивные проблемы.

Для цитирования: Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26



The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature

N.V. Artyumuk¹, O.A. Tachkova¹, S.N. Shurygin²

¹ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health

² V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

Objective of the Review: To analyze recent publications about the effects of obesity on the reproductive health of women and their offspring.

Key Points: The prevalence of obesity is currently increasing in all countries and all populations. Obesity contributes to complications of pregnancy, labor, and delivery, including pre-eclampsia, gestational diabetes, shoulder dystocia, placental insufficiency, delivery by cesarean section, and asphyxia, as well as fetal death, maternal and early neonatal mortality, and lactation disorders. Children born to obese women have a higher frequency of certain birth defects, macrosomia, hypotrophy, juvenile cerebral palsy, epilepsy, and decreased neuropsychological development. Daughters of obese women often have reproductive disorders and thus become the final stage of a "reproductive vicious cycle." The most significant risk factors for reproductive disorders are eating disorders in adolescence and maternal body mass index at the time of conception.

Conclusion: Preconception maternal lifestyle modifications are the main intervention for prevention of health problems in children. Weight reduction through conservative or surgical treatment is effective in improving perinatal outcomes. Children born to obese women can benefit from regular exercise at any age.

Keywords: obesity, reproductive health, reproductive problems.

For reference: Artyumuk N.V., Tachkova O.A., Shurygin S.N. The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26

В настоящее время распространенность ожирения растет во всем мире. Это очень важная социально-экономическая проблема во всех странах [1]. Частота встречаемости ожирения увеличивается в группах с различными уровнями образования и доходов [2, 3]. В исследовании K. Hoffmann и соавт. (2017) показан рост его распространенности в 15 европейских странах за период 1990–2010 гг. [2]. Во всех странах частота ожирения была меньше среди лиц с высоким уровнем образования [2]. Кроме того, следует отметить, что у женщин с повышением социально-экономического

статуса уменьшается частота абдоминального ожирения в отличие от мужчин, у которых подобная тенденция не зарегистрирована. Так, у женщин с высоким социально-экономическим статусом ИМТ был на 2 кг/м² (95%-ный ДИ: –3,3 – –0,7) меньше, а окружность талии — на 6 см (95%-ный ДИ: –9,7 – –2,9) меньше [4].

В США в последние годы зарегистрированы стабильно высокие показатели распространенности ожирения, в 2009–2010 гг. она составила 35,5% среди взрослых мужчин и 35,8% среди взрослых женщин, что существенно

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artyumuk@gmail.com

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artyumuk@gmail.com

Шурыгин Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ». 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: Sergeyshurygin@list.ru

не отличалось от показателей 2003–2008 гг. [5]. В России частота ожирения быстро растет и достигает в настоящее время 32,9%, а частота избытка массы тела составляет 62,8% [6]. Пока большинство европейских стран не ведут систематическую статистику распространенности ожирения у беременных, эти данные варьируют от 7% до 25% и зависят от социального статуса и уровня образования [7].

Во многих культурах ожирение ассоциировалось с физическим здоровьем, силой и фертильностью. Однако в настоящее время доказано, что ожирение является фактором риска многих заболеваний: атеросклероза, дислипидемии, СД, АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, желчнокаменной болезни, остеоартрита, некоторых видов рака (молочной железы, яичников, эндометрия, толстого кишечника) и бесплодия [8, 9]. Установлено, что наступление беременности при ИМТ более 30 кг/м² занимает существенно больше времени, чем при нормальной массе тела [10], и ожирение становится фактором риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода, асфиксии, дистоции плечиков, кесарева сечения [11].

Кроме того, доказано, что ожирение до и во время беременности способствует материнской смертности. Более чем в 50% случаев всех материнских смертей в Великобритании у пациенток был избыток массы тела или ожирение [12]. Исследование, проведенное в Кемеровской области, также показало, что 47,7% женщин, погибших во время беременности, родов и в послеродовом периоде в 1998–2008 гг., страдали от ожирения в отличие от *near miss*, среди которых доля пациенток с ожирением составляла 4% [13].

В исследовании [14] продемонстрировано, что за счет эпигенетических механизмов ожирение может приводить к развитию плацентарной недостаточности. Идентифицирован специфический плацентарный микроРНК-профиль при ожирении у беременных. Дисрегуляция плацентарных микроРНК, ассоциированных с ожирением, способна опосредованно участвовать в воздействии ожирения матери на потомство. Ее можно использовать как ранний маркер пре- и постнатального роста [15].

Кроме того, ожирение способствует нарушению лактации. Так, при нормальном ИМТ расстройства лактации встречаются у 9 из 100 женщин (95%-ный ДИ: 8–10), при избытке массы тела — у 13 из 100 (95%-ный ДИ: 12–14), при ожирении — у 14 из 100 (95%-ный ДИ: 13–16) [16].

Ожирение является важным фактором риска асфиксии новорожденного у женщин с диабетом [17].

Как высокий, так и низкий ИМТ матери связан с увеличением риска бронхопальмональной дисплазии у новорожденного [18]. Более того, материнское ожирение (ИМТ > 40 кг/м²) коррелирует с риском внутриутробной гибели и/или ранней неонатальной смертности [19].

По данным M.I. Blomberg и B.A. Källén (2010), прегравидарное ожирение у матери — фактор риска врожденных пороков развития: пороков нервной трубки — ОР = 4,08 (95%-ный ДИ: 1,87–7,75), пороков сердца — ОР = 1,49 (95%-ный ДИ: 1,24–1,80), орофасциальных пороков — ОР = 1,90 (95%-ный ДИ: 1,27–2,86). У таких пациенток отмечается значительное увеличение риска гидроцефалии, атрезии ануса, гипоспадии, кист почек, омфалоцеле, деформации стопы, диафрагмальных грыж. В целом риск у беременной с морбидным ожирением родить ребенка с врожденным пороком развития невелик, но общество связывает малые пороки с продолжающейся эпидемией ожирения [20].

Что касается пороков сердечно-сосудистой системы, то их риск повышен среди тучных (ОР = 1,18; 95%-ный ДИ: 1,09–1,27), для тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы ОР = 1,23 (95%-ный ДИ: 1,05–1,44). Риск пороков сердечно-сосудистой системы у женщин с морбидным ожирением повышен более значимо — ОР = 1,40 (95%-ный ДИ: 1,22–1,64), для тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы ОР = 1,69 (95%-ный ДИ: 1,27–2,26).

Увеличение риска выявлено для всех специфических дефектов, однако только для дефектов перегородки желудочков и предсердий оно было статистически значимым [21]. По данным N.O. McPherson и соавт. (2015), питание как матери, так и отца оказывает значимое влияние на развитие плода и риск пороков развития. Два тучных родителя значительно хуже, чем один: в работе продемонстрирован случай отсутствия глаз и аномалии развития ушных раковин у эмбриона, родители которого применяли диету, богатую жирами. Показаны механизмы влияния такой диеты на подавление маркеров хроматина у 2-клеточного эмбриона [22].

В исследовании, проведенном в Швеции, выявлено, что частота детского церебрального паралича выше среди детей, рожденных женщинами с одноплодной беременностью с избытком массы тела или ожирением. Взаимосвязь ограничена детьми, рожденными в срок, и частично усреднена осложнениями, связанными с асфиксией [23].

Распространенность эпилепсии у детей растет с увеличением у матерей частоты ожирения и избытка массы тела. Поэтому в настоящее время уменьшение распространенности ожирения и избытка массы тела рассматривается как важная стратегия снижения частоты эпилепсии у детей [24].

Исследование 1827 детей в возрасте 5 лет, проведенное в Испании, свидетельствует, что ожирение как матери, так и отца, оказывает значимое влияние на нейропсихологическое развитие детей в дошкольном возрасте и увеличивает риск дефицита внимания и гиперактивных расстройств, не влияя на риск аутизма [25].

У младенцев, рожденных женщинами с морбидным ожирением, чаще встречается макросомия (28,2%) и гипотрофия (13,2%) [26]. В 6 месяцев эти дети имеют значимо меньшую массу тела, чем дети от матерей с нормальным ИМТ, а в год, напротив, значимо большую массу. У дочерей женщин с морбидным ожирением более ранний возраст менархе — 12,3 года [27]. Однако исследование, проведенное в Дании A. Shrestha и соавт. (2011) с участием 3169 девочек, рожденных с апреля 1984 г. по апрель 1987 г., показало только незначительную взаимосвязь между возрастом менархе и ИМТ матери на момент наступления беременности и более сильную связь с ИМТ девочки [28].

Дочери женщин с морбидным ожирением имели высокую частоту нарушений менструального цикла — 69,9%. Факторами их риска являлись нарушения пищевого поведения (F = 19,91; p = 0,003), ИМТ девочки (F = 16,37; p = 0,005), прегравидарный ИМТ матери (F = 4,25; p = 0,022), осложнения беременности у матери (F = 10,47; p = 0,014), роды в тазовом предлежании (F = 3,79; p = 0,03) [27]; 50% девочек от матерей с морбидным ожирением в подростковом возрасте страдали ожирением, акне, гирсутизмом, треть имели ультрасонографические признаки поликистозных яичников [27].

По данным K.L. Soppor и соавт. (2012), дети женщин, рацион которых во время беременности был богат жирами, имели ранний пубертат и страдали гиперинсулинемией [29]. Как дефицит питания, так и чрезмерное питание во время

беременности способствует формированию ювенильного ожирения и раннему пубертату [30, 31].

В настоящее время показано, что ожирение у матери и высоколипидное питание вызывает метаболический стресс у новорожденного и формирует гипоталамическую дисфункцию [32]. Ожирение у матери увеличивает риск ожирения и связанных с ним расстройств у потомства [33].

В исследовании N.I. Leibel и соавт. (2006) выявлена взаимосвязь между синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в подростковом возрасте, ожирением и метаболическим синдромом у отца девочки. У девочек-подростков с СПКЯ 94% отцов имели избыток массы тела или ожирение, 79% страдали метаболическим синдромом. Метаболический синдром отца, по мнению некоторых авторов, является основополагающим в патогенезе СПКЯ [34].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что ожирение беременной в комбинации с высококалорийной западной диетой может оказать повреждающее воздействие на плод в течение беременности и лактации и привести в последующем к метаболической дисфункции [35]. Доказано, что ожирение у матери приводит к функциональным изменениям миокарда у потомства и становится фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [36, 37]. K.H. Moley и G.A. Colditz (2016) представлены механизмы возможного влияния материнского ожирения на канцерогенез у потомства [38].

Высококалорийная диета до и в течении беременности приводит к адипогенезу (формированию ожирения) и программирует раннюю смерть, т. е. укорачивает жизнь детей этих женщин [39].

В настоящее время адекватная диета и физическая активность до и во время беременности, также как контроль гестационной прибавки веса, контроль уровня глюкозы — обязательные процедуры для снижения риска ожирения у потомства [40].

Коррекция массы тела является основополагающей интервенцией при бесплодии у женщин с ожирением [41]. Применение высокоэффективных методов коррекции веса особенно актуально при СПКЯ, поскольку данный синдром часто ассоциирован с избыточной массой тела [42].

Имеются сведения, свидетельствующие о повышении эффективности гипокалорийной диеты при одновременном использовании сибутрамина с более существенным снижением уровней андрогенов у больных СПКЯ. Умеренное уменьшение веса при СПКЯ и ожирении продемонстрировано и при применении орлистата [43].

Тучные женщины репродуктивного возраста должны активно модифицировать образ жизни до зачатия или в ранние сроки беременности [44]. Однако эпидемиологическое исследование показало, что женщина не должна изменять свой образ жизни, как только узнает о беременности [40].

Интервенционное исследование, проведенное P.W. Nathanielsz и соавт. (2013) на беременных крысах с ожирением, продемонстрировало эффективность интервенции в виде диеты и увеличения двигательной активности для профилактики ожирения у потомства [39].

Для профилактики метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний наиболее важный период — внутриутробный, только этот период и период раннего детства обладают высокой пластичностью. В данном периоде профилактические интервенции наиболее эффективны [45]. Все эпигенетические механизмы метаболических заболеваний реализуются внутриутробно [46]. Концепция фетально-

го программирования предполагает, что материнский пищевой дисбаланс, метаболические нарушения могут оказать неблагоприятное воздействие на здоровье потомства и риск развития таких патологий, как СД, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания [47].

Упражнения во время беременности помогают сделать более эффективной профилактику хронических дегенеративных заболеваний, что может быть связано с эпигенетическими механизмами, такими как метилирование DNA [48]. При этом гиперинсулинемия является ключевым фактором фетального программирования при беременности [49].

У женщин с ожирением потребность в фолатах может быть выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Высокие дозы фолатов у тучных во время беременности могут профилировать сердечно-сосудистые заболевания у матери и повышение систолического давления у детей [50].

Ожирение у матери способно приводить к нарушениям фертильности мужского потомства. Регулярные физические упражнения у мужчин, рожденных матерями с ожирением, — ключевой фактор в профилактике нарушений фертильности, они полезны в любом возрасте [51, 52].

Отношение к хирургическим методам лечения ожирения неоднозначно, однако в ситуации неэффективности консервативного подхода хирургический метод остается вариантом выбора. В настоящее время активно изучается здоровье потомства женщин, которые подверглись хирургическому лечению ожирения на этапе планирования беременности [53–56]. Результаты этих исследований противоречивы. Так, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, все 270 805 младенцев, рожденных в 1973–1983 гг., были обследованы на предмет наличия врожденных аномалий. В 341 случае их матерям делали бариатрические операции до беременности. Установлено, что бариатрическая операция перед беременностью не оказывает никакого влияния на частоту врожденных аномалий (ОР = 1,09; 95%-ный ДИ: 0,63–1,91) [53].

Более того, показано, что частота ожирения у детей снизилась на 52% после бариатрической операции у матери, а количество случаев тяжелого ожирения — на 45% [54].

Данные о беременностях после бариатрической хирургии подтверждают, что эта процедура более эффективна, чем только диетические меры, у женщин с тяжелой формой ожирения и что частота наступления беременности обычно выше после хирургического лечения ожирения [55].

Однако до сих пор недостаточно доказательств того, что бариатрические вмешательства снижают риск кесарева сечения [55].

Тем не менее некоторые исследования показали, что беременность после бариатрической операции имеет более высокий риск. Женщины, подвергшиеся хирургическому лечению ожирения, нуждаются в особой медицинской помощи, особенно в отношении контроля симптомов со стороны ЖКТ и дефицита витаминов [56].

Несмотря на то что потеря веса и выраженное уменьшение потребления пищи после желудочного шунтирования, не приводят к проблемам роста или развития у потомства, тщательный мониторинг течения беременности после бариатрических вмешательств рекомендуется многими исследователями [57].

По мнению I. González и соавт. (2016), хотя беременность после бариатрической операции безопасна как для матери, так и для плода, существует достаточно данных о том, что женщины после хирургического лечения ожирения имеют повышенный риск рождения маловесных детей [55].

Оптимальный период ожидания между бариатрической операцией и планированием беременности должен быть рекомендован индивидуально. Необходимы по крайней мере стабилизация массы тела и устранение потенциальных недостатков питания [54]. Не выявлены никакие существенные различия в результатах для матери и плода у женщин, забеременевших менее чем через 12 месяцев после оперативного лечения ожирения или позднее этого срока [54].

По мнению R.S. Legro (2017), в настоящее время существует тенденция приравнивать благоприятное изменение веса как до, так и во время беременности с прямым качественным улучшением всех перинатальных исходов, однако результаты самого успешного лечения морбидного ожирения с применением бариатрической хирургии при потере веса, в среднем на 40%, предполагает смешанное соотношение «риск/польза» при перинатальных исходах [57].

ЛИТЕРАТУРА

- Murthy A.S. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(2): 156–63. DOI: 10.1055/s-0030-1248141
- Hoffmann K., De Gelder R., Hu Y., Bopp M., Vitrai J., Lahelma E. et al. Trends in educational inequalities in obesity in 15 European countries between 1990 and 2010. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2017; 14(1): 63. DOI: 10.1186/s12966-017-0517-8
- Newton S., Braithwaite D., Akinyemiju T.F. Socio-economic status over the life course and obesity: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177151. DOI: 10.1371/journal.pone.0177151
- Wagner K.J., Bastos J.L., Navarro A., Boing A.F. Socio-economic life course and obesity among adults in Florianopolis, southern Brazil. *Gac. Sanit.* 2018; 32(3): 244–50. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.01.006
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012; 307(5): 491–7. DOI: 10.1001/jama.2012.39
- Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013. <http://www.euro.who.int/> (дата обращения — 15.09.2018).
- Devlieger R., Benhalima K., Damm P., Van Assche A., Mathieu C., Mahmood T. et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 201: 203–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005
- Rumińska M., Majcher A., Pyrzak B., Czerwonogrodzka-Senczyzna A., Brzewski M., Demkow U. Cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 878: 39–47. DOI: 10.1007/5584_2015_168
- Gante I., Amaral N., Dores J., Almeida M.C. Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregn. Childbirth.* 2015; 15(1): 249. DOI: 10.1186/s12884-015-0692-z
- Fertility problems: assessment and treatment. NICE; 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> (дата обращения — 15.07.2018).
- Ryckman K.K., Borowski K.S., Parikh N.I., Saftlas A.F. Pregnancy complications and the risk of metabolic syndrome for the offspring. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2013; 7(3): 217–23. DOI: 10.1007/s12170-013-0308-y
- Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G., Dawson A., Drife J., Garrod D. et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011; 118(suppl. 1): S1–203. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847
- Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В. NEAR MISS и материнская смертность в Кемеровской области. Мать и дитя в Кузбассе. 2013; 1: 3–7. [Surina M.N., Zelenina E.M., Artyumuk N.V. NEAR MISS i materinskaya smertnost' v Kemerovskoi oblasti. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2013; 1: 3–7. (in Russian)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с ожирением формируется «порочный репродуктивный цикл»: больная девочка — больная женщина — больная мать — больной ребенок. Дочери от женщин с ожирением имеют высокую частоту репродуктивных нарушений таким образом замыкают «порочный репродуктивный цикл». Наиболее значимыми факторами риска репродуктивных расстройств являются нарушения пищевого поведения у подростков и ИМТ матери при наступлении беременности. Основная интервенция для профилактики проблем у потомства — прекоцепционная модификация образа жизни матери. Снижение массы тела, достигаемое как консервативным, так и хирургическим путем, эффективно для улучшения перинатальных исходов. Регулярные физические упражнения могут быть полезны для детей, рожденных женщинами с ожирением, в любом возрасте. Никогда не поздно!

- Myatt L., Maloyan A. Obesity and placental function. *Semin. Reprod. Med.* 2016; 34(1): 42–9. DOI: 10.1055/s-0035-1570027
- Carreras-Badosa G., Bonmati A., Ortega F.J., Mercader J.M., Guindo-Martinez M., Torrents D. et al. Dysregulation of placenta MIRNA in maternal obesity is associated with pre- and postnatal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(7): 2584–94. DOI: 10.1210/jc.2017-00089
- Stuebe A.M., Horton B.J., Chetwynd E., Watkins S., Grewen K., Meltzer-Brody S. Prevalence and risk factors for early, undesired weaning attributed to lactation dysfunction. *J. Womens Health (Larchmt).* 2014; 23(5): 404–12. DOI: 10.1089/jwh.2013.4506
- Cnattingius S., Lindam A., Persson M. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity. *Diabetologia.* 2017; 60(7): 1244–51. DOI: 10.1007/s00125-017-4279-2
- Carmichael S.L., Kan P., Gould J.B., Stevenson D.K., Shaw G.M., Lee H.C. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2017; 82(1): 8–13. DOI: 10.1038/pr.2017.90
- Papachatz E., Papadopoulos V., Dimitriou G., Paparrodopoulos S., Papadimitriou-Olivgeris M., Vantarakis A. Prepregnancy maternal obesity and fetal-perinatal death in a Mediterranean country. *J. Perinat. Med.* 2015; 43(3): 291–8. DOI: 10.1515/jpm-2014-0044
- Blomberg M.I., Källén B.A. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(1): 35–40. DOI: 10.1002/bdra.20620
- Cedergren M.I., Källén B.A. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes. Res.* 2003; 11(9): 1065–71. DOI: 10.1038/oby.2003.146
- McPherson N.O., Bell V.G., Zander-Fox D.L., Fullston T., Wu L.L., Robker R.L. et al. When two obese parents are worse than one! Impacts on embryo and fetal development. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309(6): E568–81. DOI: 10.1152/ajpendo.00230.2015
- Villamor E., Tedroff K., Peterson M., Johansson S., Neovius M., Petersson G. et al. Association between maternal body mass index in early pregnancy and incidence of cerebral palsy. *JAMA.* 2017; 317(9): 925–36. DOI: 10.1001/jama.2017.0945
- Razaz N., Tedroff K., Villamor E., Cnattingius S. Maternal body mass index in early pregnancy and risk of epilepsy in offspring. *JAMA Neurol.* 2017; 74(6): 668–76. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6130
- Basas M., Forns J., Martinez D., Guxens M., Fernandez-Somoano A., Ibarluzea J. et al. Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school children: a prospective cohort study. *Pediatr. Res.* 2017; 82(4): 596–606. DOI: 10.1038/pr.2017.118
- Карелина О.Б., Артымук Н.В. Система мать — плацента — плод у женщин с гипоталамическим синдромом. Мать и дитя в Кузбассе. 2007; 4: 3–9. [Karelina O.B., Artyumuk N.V. Sistema mat' — platsenta — plod u zhenshchin s gipotalamicheskim sindromom. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2007; 4: 3–9. (in Russian)]
- Артымук Н.В., Зуева Г.П. Репродуктивный потенциал девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 5: 52. [Artyumuk N.V., Zueva G.P. Reprodukivnyy potentsial devochek,

- rozhdennykh zhenshchinami s gipotalamicheskim sindromom. Reproktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2005; 5: 52. (in Russian)]
28. Shrestha A., Olsen J., Ramlau-Hansen C.H., Bech B.H., Nohr E.A. Obesity and age at menarche. *Fertil. Steril.* 2011; 95(8): 2732–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.020
 29. Connor K.L., Vickers M.H., Beltrand J., Meaney M.J., Sloboda D.M. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J. Physiol.* 2012; 590(9): 2167–80. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.223305
 30. Jacobs S., Teixeira D.S., Guilherme C., da Rocha C.F., Aranda B.C., Reis A.R. et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol. Behav.* 2014; 129: 280–6. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.03.003
 31. Gonzalez-Bulnes A., Astiz S., Sanchez-Sanchez R., Perez-Solana M., Gomez-Fidalgo E. Maternal diet-induced obesity in swine with leptin resistance modifies puberty and pregnancy outputs of the adult offspring. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013; 4(4): 290–5. DOI: 10.1017/S2040174413000196
 32. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y., Pollock C., Chen H. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J. Mol. Endocrinol.* 2017; 59(1): 81–92. DOI: 10.1530/JME-17-0056
 33. Reynolds R.M. Excess maternal weight gain during pregnancy is associated with overweight/obesity in offspring at age 16 years, but maternal pre-pregnancy obesity has a greater effect. *Evid. Based Nurs.* 2013; 16(2): 43–4. DOI: 10.1136/eb-2012-100888
 34. Leibel N.I., Baumann E.E., Kocherginsky M., Rosenfield R.L. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(4): 1275–83. DOI: 10.1210/jc.2005-1707
 35. Zambrano E., Nathanielsz P.W. Relative contributions of maternal western-type high fat high sugar diets and maternal obesity to altered metabolic function in pregnancy. *J. Physiol.* 2017; 595(14): 4573–4. DOI: 10.1113/JP274392
 36. Ingul C.B., Lorås L., Tegnander E., Eik-Nes S.H., Brantberg A. Maternal obesity affects fetal myocardial function as early as in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(4): 433–42. DOI: 10.1002/uog.14841
 37. Chandrasekaran S., Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2017; 29(3): 180–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000364
 38. Moley K.H., Colditz G.A. Effects of obesity on hormonally driven cancer in women. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(323): 323ps3. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8842
 39. Nathanielsz P.W., Ford S.P., Long N.M., Vega C.C., Reyes-Castro L.A., Zambrano E. Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr. Rev.* 2013; 71(suppl.1): S78–87. DOI: 10.1111/nure.12062
 40. Maffei C., Morandi A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. *Obes. Facts.* 2017; 10(2): 112–17. DOI: 10.1159/000456668
 41. Артымук Н.В.; Радзинский В.Е., ред. Бесплодный брак: версии и контраверсии. М.: GEOTAR-Media; 2018. 404 с. [Artyumuk N.V.; Radzinskii V.E., red. Besplodnyi brak: versii i kontraversii. M.: GEOTAR-Media; 2018. 404 s. (in Russian)]
 42. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 3(17): 86–91. [Suturina L.V. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v XXI veke Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2017; 3(17): 86–91. (in Russian)]
 43. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 21 с. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 21 s. (in Russian)]
 44. Laitinen J., Jääskeläinen A., Hartikainen A.L., Sovio U., Väärämäki M., Pouta A. et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG.* 2012; 119(6): 716–23. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03319.x
 45. Arabin B., Baschat A.A. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health—an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
 46. Upadhyaya B., Larsen T., Barwari S., Louwagie E.J., Baack M.L., Dey M. Prenatal exposure to a maternal high-fat diet affects histone modification of cardiometabolic genes in newborn rats. *Nutrients.* 2017; 9(4). PII: E407. DOI: 10.3390/nu9040407
 47. Marciniak A., Patro-Malysza J., Kimber-Trojnar Ż., Marciniak B., Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2017; 56(2): 133–8. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.001
 48. Tibana R.A., Franco O.L., Pereira R.W., Navalta J., Prestes J. Exercise as an effective transgenerational strategy to overcome metabolic syndrome in the future generation: are we there? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017; 125(6): 347–52. DOI: 10.1055/s-0042-120538
 49. Fernandez-Twinn D.S., Gascoin G., Musial B., Carr S., Duque-Guimaraes D., Blackmore H.L. et al. Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44650. DOI: 10.1038/srep44650
 50. Wang H., Mueller N.T., Li J., Sun N., Hua Y., Ren F. et al. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *Am. J. Hypertens.* 2017; 30(5): 532–40. DOI: 10.1093/ajh/hpx003
 51. Rodríguez-González G.L., Vega C.C., Boeck L., Vázquez M., Bautista C.J., Reyes-Castro L.A. et al. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int. J. Obes. (Lond).* 2015; 39(4): 549–56. DOI: 10.1038/ijo.2014.209
 52. Santos M., Rodríguez-González G.L., Ibáñez C., Vega C.C., Nathanielsz P.W., Zambrano E. Adult exercise effects on oxidative stress and reproductive programming in male offspring of obese rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 308(3): R219–25. DOI: 10.1152/ajpregu.00398.2014
 53. Josefsson A., Bladh M., Wiréhn A.B., Sydsjö G. Risk for congenital malformations in offspring of women who have undergone bariatric surgery. A national cohort. *BJOG.* 2013; 120(12): 1477–82. DOI: 10.1111/1471-0528.12365
 54. Dalfrà M.G., Busetto L., Chilelli N.C., Lapolla A. Pregnancy and foetal outcome after bariatric surgery: a review of recent studies. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(9): 1537–43. DOI: 10.3109/14767058.2012.663829
 55. González I., Lecube A., Ángel Rubio M., García-Luna P.P. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int. J. Womens Health.* 2016; 8: 721–9. DOI: 10.2147/IJWH.S99970
 56. Sapre N., Munting K., Pandita A., Stubbs R. Pregnancy following gastric bypass surgery: what is the expected course and outcome? *N. Z. Med. J.* 2009; 122(1306): 33–42.
 57. Legro R.S. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil. Steril.* 2017; 107(4): 860–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.109 **D**

Эпидемиология и этиопатогенез дисфункции тазового дна

А.А. Суханов^{1, 2}, Г.Б. Дикке³, И.И. Кукарская^{1, 2}

¹ ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень

² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Цель обзора: изучить эпидемиологию и основные причины развития дисфункции тазового дна (ДТД).

Основные положения. Были проанализированы данные зарубежных и отечественных источников, найденных в международных и отечественных базах свободного доступа. Распространенность пролапса тазовых органов в женской популяции составляет 32–64%, недержания мочи — 48–72%, недержания кала — 0,5–28%. ДТД присутствует у 36% беременных на 36–38 неделях гестации, через 6 недель после родов — у 32% женщин, у которых были роды через естественные родовые пути, и у 35% после кесарева сечения. Спустя 12 месяцев после родов частота ДТД в общей популяции увеличивается, а через 10 лет и более достигает 60–77%. Основной причиной ДТД являются беременность и роды, которые могут приводить к травмам *musculus levator ani* и *fascia pubocervicalis*. Кроме того, имеют значение механическое растяжение, ишемия, денервация мышечно-фасциального комплекса, недостаточность репаративных процессов эластических волокон тканей влагалища и тазового дна.

Заключение. Полученные данные об эпидемиологии ДТД свидетельствуют о высокой ее распространенности среди молодых женщин. Раннее выявление ДТД и проведение консервативных мероприятий способны предотвратить прогрессирование процесса и сохранить качество жизни женщины на должном уровне на долгие годы.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, недержание мочи, пролапс тазовых органов, недержание кала, беременность, роды.

Для цитирования: Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Эпидемиология и этиопатогенез дисфункции тазового дна // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-27-31

The Epidemiology and Etiopathogenesis of Pelvic Floor Dysfunction

A.A. Sukhanov^{1, 2}, G.B. Dikke³, I.I. Kukarskaya^{1, 2}

¹ Perinatal Center, Tyumen

² Tyumen State Medical University, Russian Ministry of Health

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To evaluate the epidemiology and the main causes of pelvic floor dysfunction (PFD).

Key Points: Analysis was performed on data from 50 foreign and Russian publications in international and Russian open-access databases. The prevalence of pelvic organ prolapse in the female population is 32-64%, and that of urinary and fecal incontinence is 48-72% and 0.5-28%, respectively. At weeks 36-38 of pregnancy, PFD is present in 36% of women and at week 6 after delivery it is seen in 32% of women who had vaginal delivery and 35% of those who had cesarean section. At 12 months after delivery, the prevalence of PFD in the general population increases, and is 60-77% at 10 years and later. The main causes of PFD are pregnancy and labor, during which the *musculus levator ani* and *fascia pubocervicalis* may be damaged. Other contributing factors are mechanical stretching, ischemia, denervation of the muscular and fascial structures, and incomplete repair of the elastic fibers in the vaginal and pelvic floor tissues.

Conclusion: These epidemiological data on PFD suggest a high prevalence of this condition among young women. Early detection and conservative treatment of PFD help prevent disease progression and maintain women's quality of life at a good level for many years.

Keywords: pelvic floor dysfunction, urinary incontinence, pelvic organ prolapse, fecal incontinence, pregnancy, labor, delivery.

For reference: Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. The Epidemiology and Etiopathogenesis of Pelvic Floor Dysfunction. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-27-31

Под термином «дисфункция тазового дна» (ДТД) в настоящее время понимают мультифакторное заболевание, включающие в себя пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи (НМ), анальную инконтиненцию и сексуальную дисфункцию [1, 2].

По данным разных исследователей, те или иные проявления ДТД встречаются у женщин с частотой от 2,9% до 53% [3, 4].

Такой широкий диапазон обусловлен поздним обращением пациенток к врачу из-за отсутствия симптомов на ранних стадиях заболевания. Исследования свидетельствуют, что распространенность ПТО в женской популяции составляет 32–64%, НМ — 48–72% [2], недержания кала — 0,5–28% [1, 4, 5].

ДТД начинается в молодом репродуктивном возрасте, чаще всего сразу после родов, но в большинстве случаев

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 22, литер М. E-mail: galadikke@yandex.ru

Кукарская Ирина Ивановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России; главный врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». 625002, г. Тюмень, ул. Давудельная, д. 1. E-mail: galadikke@yandex.ru

Суханов Антон Александрович — заведующий отделением планирования семьи и репродукции ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»; аспирант кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. 625002, г. Тюмень, ул. Давудельная, д. 1. E-mail: such-anton@yandex.ru



протекает бессимптомно, что и приводит к прогрессированию ДТД в отсутствие своевременной коррекции [4]. Известно, что ПТО — это медленно прогрессирующее заболевание, длительность которого до появления клинически выраженных форм составляет 10–15 и более лет [6–7]. В итоге пик развития ПТО приходится на возраст 50–60 лет, когда частота его достигает 77% [8].

Опущение или выпадение матки во время беременности является редким заболеванием, которое может возникнуть в течение беременности или на фоне существовавшего до беременности пролапса, с частотой 1 на 10 000–15 000 [9, 10].

В современной литературе имеются описания лишь единичных тяжелых случаев пролапса у беременных женщин и их коррекции с помощью пессариев [10, 11]. В то же время по сведениям Y. Chen и соавт., стадия II ПТО присутствует у 36% беременных на 36–38 неделях гестации [12]. Через 6 недель после родов у 32% женщин, у которых были роды через естественные родовые пути, и у 35% после кесарева сечения встречается опущение органов малого таза ($p = 0,805$) [13].

При оценке стадии пролапса через 3 месяца после родов выявлены 39% женщин с пролапсом в стадии I, 17% — стадии II (всего 56%) и ни одной с пролапсом стадии III или выше [14]. По данным E.H. Sze и соавт. [15], 46% женщин имеют ПТО через 36 недель после родов, из них 26% — пролапс II степени.

По сравнению с нерожавшими женщинами ОШ наличия пролапса II степени по Pelvic Organ Prolapse Quantification (POPQ) и пролапса III или IV степени, связанного с повторными родами, составило 2,95 (95%-ный ДИ: 2,06–4,24) и 1,01 (95%-ный ДИ: 0,40–2,79) соответственно. Распространенность пролапса II степени среди нерожавших в сравнении с женщинами, у которых были одни, двое и трое родов, — 25%, 50%, 66% и 69% соответственно ($p < 0,001$), тогда как пролапс III или IV степени по POPQ наблюдался только у 1–2% рожавших женщин ($p = 0,618$). Авторы приходят к выводу, что роды не связаны с пролапсом III и IV степени в будущем, и тяжелая степень пролапса, очевидно, имеет иные причины [15].

Метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований и других работ показал, что во время беременности стрессовое НМ встречается у 40% женщин [16–19]. Вместе с тем, по результатам исследования С.М. Maher (2013), количество вагинальных родов не связано с повышением риска стрессового или ургентного НМ [20].

На протяжении всей беременности происходит физиологическое давление матки на мышцы тазового дна, в результате увеличивает подвижность шейки матки и мочевого пузыря, что приводит к некомпетентности сфинктера уретры. С увеличением срока беременности частота и выраженность НМ увеличиваются (с 19,2% во II триместре до 37,9% в III триместре), это сопровождается снижением качества жизни беременных женщин. Сила мышц тазового дна уменьшается на 22–35% от исходного значения, это происходит начиная с 20 недель беременности и продолжается до 6 недель после родов [21].

Как правило, спустя 3 месяца после родов у 36,2% женщин начинают проявляться симптомы НМ [9]. В первые 12 месяцев послеродового периода распространенность НМ, по данным S. Brown и соавт., составляет 47% [22].

Вагинальные роды в силу своей природной длительности связаны с ростом частоты стрессового и ургентного НМ. Известно, что при десятилетнем наблюдении частота

стрессового и ургентного НМ увеличивается от исходной на 25% ($p < 0,001$). ОР умеренного и тяжелого НМ с поправкой на материнский возраст и паритет значительно возрастает через 10 лет после первых родов (ОР = 5,8; 95%-ный ДИ: 1,2–33,7). При многофакторном анализе с учетом возраста и паритета симптомы стрессового НМ через 9 месяцев и в последующие 5 лет независимо связаны с наличием симптомов через 10 лет после родов (ОР = 13,3; 95%-ный ДИ: 3,9–33,1 и ОР = 14,1; 95%-ный ДИ: 2,5–18,8 соответственно). Количество вагинальных родов не влияет на риск стрессового или ургентного НМ [21].

Проведенный в Российской Федерации опрос женщин (средний возраст — 48 лет) выявил, что НМ отмечают 38,6%. Проявление НМ у этих женщин было регулярным [1].

По данным крупного кросс-секционного исследования, распространенность анальной инконтиненции во время беременности достаточно высока: 40,8% женщин имели эпизоды недержания кала в течение 4 недель перед проведением опроса с заметным воздействием на качество жизни. Не было никаких специфических признаков во время беременности, которые могли бы определить пациенток с риском фекального недержания в течение этого периода жизни — возраст, ИМТ, предыдущие роды, триместр беременности и особенности стула по шкале Bristol не имели значения [23].

Симптомы анальной инконтиненции после родов S. Mørkved и K. Vø отмечали у 4,2% женщин [24]. В первые 12 месяцев послеродового периода, по данным S. Brown и соавт. [22], они имели место у 17%. Параллельное НМ и послеродовой запор были связаны с недержанием кала [22].

Оперативные роды существенно не влияют на вероятность фекального недержания через 3 месяца после родов (13,1% при вагинальных родах против 11,3% при кесаревом сечении, ОР = 0,99; 95%-ный ДИ: 0,65–1,53 и 15,0% при вагинальных родах против 11,3% при оперативном вагинальном родоразрешении, ОР = 1,33; 95%-ный ДИ: 0,86–2,07) [23].

Анальная инконтиненция чаще наблюдается среди женщин, у которых были разрывы промежности IV степени (7,8% против 2,9% среди женщин без разрывов, ОР = 2,09; 95%-ный ДИ: 1,40–3,13) [25]. Повреждение анального сфинктера строго и независимо связано с первым рождением (ОР = 39,2; 95%-ный ДИ: 5,4–282,5), срединной эпизиотомией (ОР = 9,6; 95%-ный ДИ: 3,2–28,5), применением щипцов (ОР = 12,3; 95%-ный ДИ: 3,0–0,4) и вакуума (ОР = 7,4; 95%-ный ДИ: 1,9–28,5), но не с весом ребенка при рождении (4000 г или более: ОР = 1,4; 95%-ный ДИ: 0,6–3,0) или продолжительностью второго периода родов (1,5 часа или более по сравнению с менее чем 0,5 часа: ОР = 1,2; 95%-ный ДИ: 0,5–2,7) [25].

Из женщин, имевших анальную инконтиненцию в первые 3 месяца после родов, 43% также сообщили об этом через 12 лет. Больше шансов страдать от постоянного недержания кала в течение последующих лет жизни было у женщин с оперативным родоразрешением с помощью щипцов (ОР = 2,08; 95%-ный ДИ: 1,53–2,85) и у более тучных (ОР = 1,52; 95%-ный ДИ: 1,06–2,17) [26].

По данным E. Odar и соавт. [27], половые контакты в течение первого месяца после родов возобновляют 49,3% женщин. Известным фактом является то, что возобновление полового акта — требование мужей, что еще раз подчеркивает необходимость раннего восстановления после родов. Из всех женщин, которые возобновили половую жизнь, 22% отмечали диспареунию, преимущественно боли

во влагалище (62,5%). Повреждение промежности во время родов не было связано с задержкой возобновления полового акта (ОР = 1,08; 95%-ный ДИ: 0,51–2,30).

Около трети женщин после вагинальных родов и каждая четвертая женщина из группы оперативных родов начинают половые сношения спустя месяц после родов ($p = 0,280$) [28]. F. Dabigi и соавт. не отмечают связь между способом родоразрешения и сексуальным функционированием, включая желание, возбуждение, lubricацию, оргазм, удовлетворение и боль [28].

Согласно одному исследованию, женщины, испытывающие эмоциональное или физическое насилие или и то, и другое в течение первых 12 месяцев после родов, чаще страдают ДТД по сравнению с теми, кто насилию не подвергался (18,8% против 11,5% соответственно, ОР = 1,62; 95%-ный ДИ: 1,05–2,50). Женщины, у которых были осложнения в родах, чаще страдают диспареунией и приступают к половой жизни гораздо позже, чем женщины без них [29].

Огромное значение имеет сексуальная дисфункция после родов, что не может не влиять отрицательно на супружеские отношения. Основными проблемами являются болевые ощущения (51,8%), расстройство либидо (40,9%), оргазмическое расстройство (22,9%) [30].

По результатам исследований не выявлена связь между типом родов, кормлением грудью (за исключением диспареунии), паритетом и показателями сексуальной функции [30]. Соответственно на сексуальную жизнь большее влияние оказывает психологический компонент, чем физический.

По результатам метаанализа 2000 г., кесарево сечение не уменьшает частоту сексуальных расстройств по сравнению с вагинальным родоразрешением ($p = 0,02$) [31].

Некоторые авторы проводили исследования грудного вскармливания и использования оральных контрацептивов как факторов риска диспареунии. По результатам этих исследований был сделан вывод о низком уровне эстрогена и, как следствие, сухом влагалище. Немаловажная роль также отводится вопросам консультирования и лечения в послеродовом периоде, зачастую данная форма профилактики просто отсутствует [32].

Проведенное Е.Д. Дубинской исследование показало, что проблемы половой близости наблюдаются у каждой третьей пациентки с ранними формами ПТО, в то время как в контрольной группе — только у каждой пятой [33]. Установлено, что диспареуния значимо чаще встречается у пациенток с ПТО (у 51,4% молодых женщин, в группе сравнения — у 22,8%), при этом нарушения полового влечения существенно не отличаются в группах [33].

По мнению Л.В. Токтар, основной причиной ДТД являются травмы промежности во время родов (явные или скрытые), что требует, безусловно, оперативного лечения, причем как можно более раннего [34]. По данным зарубежных исследований, риск оперативного лечения в течение жизни составляет только 20% [35].

Большое количество статей посвящено роли травмы во время родов мышцы, поднимающей задний проход, в развитии выпадения матки, цисто- и ректоцеле, энтероцеле и опущения стенок влагалища [9, 36–38]. Повреждение *musculus puborectalis* — это самый частый итог родов через естественные родовые пути [9, 38]. Дефекты мышц возникают еще в родзале, но в силу определенных причин остаются незамеченными. Самым неблагоприятным в отношении развития ПТО является двусторонний отрыв мышцы, особенно если он своевременно не диагностирован, в результате

изначально патологические изменения происходят быстрее, чем при одностороннем отрыве.

Один из вариантов родового травматизма — повреждение *fascia pubocervicalis*. В нормальном анатомическом положении органы малого таза находятся благодаря этой вагинальной перегородке, однако при ее дефекте возникают передний пролапс и НМ при стрессе [39]. В результате разрыва ректовагинальной перегородки стенка прямой кишки соприкасается с влагалищной стенкой, что ведет к созданию «выпуклости» на задней нижней стороне влагалища (ректоцеле). С частотой около 30% после родов встречаются разрывы или отрывы фасциальных перегородок от места их прикрепления [39].

Ввиду поверхностного расположения *nervus pudendus* в женском тазу может произойти травматизация данного нерва во время родов [22].

Главным и неотъемлемым звеном в развитии ДТД становится механическое растяжение, ишемия, денервация либо повреждение опорно-двигательной системы мышечно-фасциального комплекса тазового дна во время беременности и родов, соответственно, неправильное восстановление этого комплекса — один из основных механизмов возникновения ДТД.

Значительное место в патогенезе ДТД занимают изменения соединительной ткани тазового дна — структуры и функции коллагена и эластина, которые отвечают за прочность и упругость тканей [35, 36]. У женщин с ДТД отмечается снижение уровня эластина в тканях тазового дна [40]. После родов часть компонентов соединительной ткани ремоделируется, но вновь образованная ткань не может в полной мере заменить исходную. Дефекты в процессе ремоделирования стенки влагалища после родов изучались на моделях животных как возможный механизм развития пролапса.

Некоторые авторы первое место в этиопатогенезе ДТД отводят патологическим изменениям соединительной ткани [41–44]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) возникает в результате дефекта структур мышечных волокон или вещества соединительной ткани. Как правило, ДСТ имеет генетическое происхождение, и нарушение структуры тканей ведет к патологии формирования органов и систем [41]. К примеру, по данным J. Awward и соавт., пролапс верхнего свода влагалища является не результатом родов, а конституционально обусловленным проявлением синдрома ДСТ [43].

А.А. Куликов и соавт. в своем исследовании выяснили, что у 100% пациенток с ПТО имелись признаки ДСТ [44]. Т.Ю. Смольнова считает, что «омоложение» ПТО связано с высокой распространенностью ДСТ среди женщин репродуктивного возраста [45]. Систематический обзор S.L. Lince и соавт. [46] показал наибольшую вероятность развития ПТО у женщин с генетической предрасположенностью (полиморфизм гена ферментов соединительной ткани *NAT2*).

Релаксин является важным компонентом, который во время беременности способствует удержанию мочи. Наблюдается заметное увеличение концентрации релаксина до пика в гестационном возрасте 10–14 недель, а затем снижение до стабильного уровня примерно в половине пикового значения на 17–24 неделе беременности, что приводит к уменьшению роста эпителия уретры [47]. Известно, что тонус уретры снижен во время беременности, концентрация релаксина также снижена в позднем сроке гестации, следовательно, НМ более распространено во II и III триместрах.

У большинства женщин после самопроизвольных родов не развивается пролапс органов малого таза, и биомеханические свойства тканей возвращаются к норме. Возможно,

генитальный пролапс может возникнуть вследствие недостаточности репаративных процессов эластических волокон тканей влагалища и тазового дна. Эта теория подтверждается в исследовании О.В. Макарова и соавт., в котором обнаружено, что генетический статус, определяемый носительством выявленных рисков и протективных аллелей гена *FBN5*, позволяет определить риск развития ПТО у женщин с повреждениями мягких родовых путей в анамнезе [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многoletние дискуссии об этиопатогенезе дисфункции тазового дна (ДТД) до настоящего времени не привели исследователей к единому мнению. Известно лишь то, что ДТД явля-

ется полиэтиологичным заболеванием, поэтому многие ученые описывают определенную роль каждого из факторов. В связи с этим не выработан алгоритм ранней диагностики, лечения и профилактики ДТД.

ДТД начинает проявляться во время беременности, прогрессирует в послеродовом периоде и сохраняется по крайней мере в течение 6–8 недель после родов у большинства женщин. Спустя 12 месяцев после родов частота ДТД в общей популяции увеличивается, а через 10 лет и более достигает 60–77%. Раннее выявление ДТД и проведение консервативных мероприятий способны предотвратить прогрессирование процесса и сохранить качество жизни женщины на должном уровне на долгие годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 4–5. [Apolikhina I.A., Dikke G.B., Kochev D.M. *Sovremennaya lechebno-profilakticheskaya taktika pri opushchenii i vypadenii polovykh organov u zhenshin. Znaniya i prakticheskiye navyki vrachey. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 10: 4–5. (in Russian)]
2. Hallock J.L., Handa V.L. The epidemiology of pelvic floor disorders and childbirth: an update. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016; 43(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.10.008
3. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Рижинашвили И.Д. Пролапс гениталий. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2017; 17(1): 37–45. [Buyanova S.N., Shchukina N.A., Rizhinashvili I.D. *Prolaps genitaliy. Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2017; 17(1): 37–45. (in Russian)]
4. Солуянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. *Успехи современного естествознания*. 2012; 10: 48–52. [Soluyanov M.Yu., Lyubarskiy M.S., Koroleva E.G., Rakitin F.A. *Oshibki i oslozhneniya khirurgicheskogo lecheniya prolapsa tazovykh organov s ispol'zovaniyem sinteticheskikh materialov. Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2012; 10: 48–52. (in Russian)]
5. Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F., Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG*. 2013; 120(2): 152–60. DOI: 10.1111/1471-0528.12020
6. Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Дубинская Е.Д., Лантева Н.В., Дорфман М.Ф. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов. *Казанский мед. журн*. 2014; 95(3): 341–7. [Gasparov A.S., Babicheva I.A., Dubinskaya Ye.D., Lapteva N.V., Dorfman M.F. *Khirurgicheskoye lecheniye prolapsa tazovykh organov. Kazanskiy med. zhurn*. 2014; 95(3): 341–7. (in Russian)]
7. Oversand S.H., Staff A.C., Spydslaug A.E., Svenningsen R., Borstad E. Long-term follow-up after native tissue repair for pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J*. 2014; 25(1): 81–9. DOI: 10.1007/s00192-013-2166-z
8. Кочев Д.М., Дикке Г.Б. Дисфункция тазового дна до и после родов и превентивные стратегии в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 9–15. [Kochev D.M., Dikke G.B. *Disfunktsiya tazovogo dna do i posle rodov i preventivnyye strategii v akusherskoy praktike. Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 9–15. (in Russian)]
9. Nevler A. Epidemiology of anal incontinence and evaluation of the severity of symptoms. *Gastroenterology Report*. 2014; 2(2): 79–84. DOI: 10.1093/gastro/gou005
10. De Vita D., Giordano S. Two successful natural pregnancies in a patient with severe uterine prolapse: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2011; 5: 459. DOI: 10.1186/1752-1947-5-459
11. Ammari A., Tsikouras P., Dimitraki M., Liberis A., Kontomanolis E., Galazios G. et al. Uterine prolapse complicating pregnancy: a case report. *HJOG*. 2014; 13(2): 74–7.
12. Chen Y., Li F.Y., Lin X., Chen J., Chen C., Guess M.K. The recovery of pelvic organ support during the first year postpartum. *BJOG*. 2013; 120(11): 1430–7. DOI: 10.1111/1471-0528.12369
13. Memon H.U., Handa V.L. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders. *Womens Health*. 2013; 9(3): 265–77. DOI: 10.2217/whe.13.17
14. Wai C.Y., McIntire D.D., Atnip S.D., Schaffer J.I., Bloom S.L., Leveno K.J. Urodynamic indices and pelvic organ prolapse quantification 3 months after vaginal delivery in primiparous women. *Int. Urogynecol. J*. 2011; 22(10): 1293–8. DOI: 10.1007/s00192-011-1438-8
15. Sze E.H., Hobbs G. Relation between vaginal birth and pelvic organ prolapse. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2009; 88(2): 200–3. DOI: 10.1080/00016340802596033
16. Sangsawang B., Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. *Int. Urogynecol. J*. 2013; 24(6): 901–12. DOI: 10.1007/s00192-013-2061-7
17. Дикке Г.Б., Аполихина И.А., Кочев Д.М., Щербатых Е.Ю. Распространенность дисфункции тазового дна среди акушеров-гинекологов и факторы, влияющие на выбор терапевтических подходов. *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 111–19. [Dikke G.B., Apolikhina I.A., Kochev D.M., Shcherbatykh Ye.Yu. *Rasprostranennost' disfunktsii tazovogo dna sredi akusherov-ginekologov i faktory, vliyayushchiye na vybor terapevticheskikh podkhodov. Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 10: 111–19. (in Russian)]
18. Камоева С.В., Абаева Х.А., Иванова А.В. Экстраперитонеальная кольпопексия с использованием систем «Элевейт» в реконструктивной хирургии постгистерэктомиического пролапса тазовых органов. *Рус. мед. журн*. 2014; 1: 14–16. [Kamoyeva S.V., Abayeva Kh.A., Ivanova A.V. *Ekstraperitoneal'naya kol'popetsiya s ispol'zovaniyem sistem "Eleveyt" v rekonstruktivnoy khirurgii postgisterektomicheskogo prolapsa tazovykh organov. Rus. med. zhurn*. 2014; 1: 14–16. (in Russian)]
19. Naboka Y.L., Rymashevskiy A.N., Kogan M.I., Boravleva O.A., Nikitina E.S. Bacterial colonization of the reproductive tract of women with genital prolapse. *Medical Advice*. 2014; 19: 53–5.
20. Maher C.M. Anterior vaginal compartment surgery. *Int. Urogynecol. J*. 2013; 24(11): 1791–802. DOI: 10.1007/s00192-013-2170-3
21. Arnouk A., De E., Rehfuß A., Cappadocia C., Dickson S., Lian F. Physical, complementary, and alternative medicine in the treatment of pelvic floor disorders. *Curr. Urol. Rep*. 2017; 18(6): 47. DOI: 10.1007/s11934-017-0694-7
22. Brown S., Gartland D., Perlen S., McDonald E., MacArthur C. Consultation about urinary and faecal incontinence in the year after childbirth: a cohort study. *BJOG*. 2015; 122(7): 954–62. DOI: 10.1111/1471-0528.12963
23. Parés D., Martínez-Franco E., Lorente N., Viquer J., Lopez-Negre J.L., Mendez Z.R. Prevalence of fecal incontinence in women during pregnancy: a large cross-sectional study. *Dis. Colon. Rectum*. 2015; 58(11): 1098–103. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000471
24. Mørkved S., Bø K. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy and after childbirth on prevention and treatment of urinary incontinence: a systematic review. *Br. J. Sports Med*. 2014; 48(4): 299–310. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091758
25. Eason E., Labrecque M., Marcoux S., Mondor M. Anal incontinence after childbirth. *CMAJ*. 2002; 166(3): 326–30.

26. Macarthur C., Wilson D., Herbison P., Lancashire R.J., Hagen S., Toozs-Hobson P. et al. Faecal incontinence persisting after childbirth: a 12 year longitudinal study. *BJOG*. 2013; 120(2): 169–78. DOI: 10.1111/1471-0528.12039
27. Odar E., Wandabwa J., Kiondo P. Sexual practices of women within six months of childbirth in Mulago hospital, Uganda. *Afr. Health Sci*. 2003; 3(3): 117–23.
28. Dabiri F., Yabandeh A.P., Shahi A., Kamjoo A., Teshnizi S.H. The Effect of mode of delivery on postpartum sexual functioning in primiparous women. *Oman Med. J*. 2014; 29(4): 276–9. DOI: 10.5001/omj.2014.72
29. Andreucci C.B., Bussadori J.C., Pacagnella R.C., Chou D., Filippi V., Say L. et al. Sexual life and dysfunction after maternal morbidity: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 11: 307. DOI: 10.1186/s12884-015-0742-6
30. Yeniel A.O., Petri E. Pregnancy, childbirth, and sexual function: perceptions and facts. *Int. Urogynecol. J*. 2014; 25(1): 5–14. DOI: 10.1007/s00192-013-2118-7
31. Thomas J., Paranjothy S. The National Sentinel Caesarean Section audit report. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' clinical effectiveness support unit. London: RCOG Press; 2000. 120 p.
32. Sayasneh A., Pandeva I. Postpartum sexual dysfunction: a literature review of risk factors and role of mode of delivery. *BJMP*. 2010; 3(2): 316.
33. Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Колесникова С.Н., Дорфман М.Ф. Клинические особенности и сексуальная функция у пациенток с ранними формами пролапса тазовых органов. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14(6): 5–11. [Dubinskaya Ye.D., Babicheva I.A., Kolesnikova S.N., Dorfman M.F. Klinicheskiye osobennosti i seksual'naya funktsiya u patsiyentok s rannimi formami prolapsa tazovykh organov. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14(6): 5–11. (in Russian)]
34. Токтар Л.В. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение*. 2017; 3(17): 98–107. [Toktar L.V. Zhenskaya prolaptologiya: ot patogeneza k effektivnosti profilaktiki i lecheniya. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3(17): 98–107. (in Russian)]
35. Wu J.M., Matthews C.A., Conover M.M., Pate V., Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet. Gynecol*. 2014; 123(6): 1201–6. DOI: 10.1097/AOG.000000000000286
36. Тигиева А.В. Несостоятельность тазового дна у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. 20 с. [Tigiyeva A.V. Nekompetentnost' tazovogo dna u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: Avtoref. ... kand. med. nauk. M.; 2014. 20 s. (in Russian)]
37. Русина Е.И. Смешанное и сочетанное с пролапсом тазовых органов недержание мочи у женщин: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2015. 40 с. [Rusina Ye.I. Smeshannoye i sochetannoye s prolapsom tazovykh organov nederzhaniye mochi u zhenshchin: patogenez, diagnostika, lecheniye: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb.; 2015. 40 s. (in Russian)]
38. Dietz H.P., Moegni F., Shek K.L. Diagnosis of levator avulsion injury: a comparison of three methods. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2012; 40(6): 693–8. DOI: 10.1002/uog.11190
39. Alperin M., Debes K., Hoyte L., Damaser M., eds. *Biomechanics of the female pelvic floor*. Academic press; 2016. 437 p.
40. Connell K.A. Elastogenesis in the vaginal wall and pelvic-organ prolapse. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364(24): 2356–8. doi: 10.1056/NEJMcibr1104976
41. Акуленко Л.В., Касян Г.Р., Козлова Ю.О., Тупикина Н.В., Вишневецкий Д.А., Пушкарь Д.Ю. Дисфункция тазового дна у женщин в аспекте генетических исследований. *Урология*. 2017; 1: 76–81. [Akulenko L.V., Kasyan G.R., Kozlova Yu.O., Tupikina N.V., Vishnevskiy D.A., Pushkar' D.Yu. Disfunktsiya tazovogo dna u zhenshchin v aspekte geneticheskikh issledovaniy. *Urologiya*. 2017; 1: 76–81. (in Russian)]
42. Зиганшин А.М., Кулавский В.А. Метод прогнозирования факторов риска развития пролапса тазовых органов. *Таврический мед.-биол. вестн*. 2016; 19(2): 65–8. [Ziganshin A.M., Kulavskiy V.A. Metod prognozirovaniya faktorov riska razvitiya prolapsa tazovykh organov. *Tavricheskiy med.-biol. vestn*. 2016; 19(2): 65–8. (in Russian)]
43. Awwad J., Sayegh R., Yeretizian J., Deeb M. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012; 19(11): 1235–41. DOI: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94
44. Куликов А.А., Персада О.А., Соловей С.В., Котов Г.С. Возможности консервативного лечения пролапса тазовых органов у женщин. *Охрана материнства и детства*. 2016; 2(28): 58–63. [Kulikov A.A., Persada O.A., Solovey S.V., Kotov G.S. Vozmozhnosti konservativnogo lecheniya prolapsa tazovykh organov u zhenshchin. *Okhrana materinstva i detstva*. 2016; 2(28): 58–63. (in Russian)]
45. Смольнова Т.Ю. Пролапс гениталий и дисплазия соединительной ткани. *Клин. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2015; 2: 53–64. [Smol'nova T.Yu. Prolaps genitaliy i displaziya soyedinitel'noy tkani. *Klin. i eksperim. khirurgiya. Zhurn. im. akad. B.V. Petrovskogo*. 2015; 2: 53–64. (in Russian)]
46. Lince S.L., van Kempen L.C., Vierhout M.E., Kluivers K.B. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J*. 2012; 23(10): 1327–36. DOI: 10.1007/s00192-012-1704-4
47. Harvey M.A., Johnston S.L., Davies G.A. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2013; 87(12): 1315–21. DOI: 10.1080/00016340802460321
48. Макаров О.В., Камоева С.В., Хаджиева М.Б., Иванова А.В., Чумаченко А.Г., Абилов С.К. и др. Связь полиморфизма гена *fb1n5* с риском развития пролапса тазовых органов у женщин с травмами мягких родовых путей. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 42–50. [Makarova O.V., Kamoyeva S.V., Khadzhieva M.B., Ivanova A.V., Chumachenko A.G., Abilev S.K. i dr. Svyaz' polimorfizma gena *fb1n5* s riskom razvitiya prolapsa tazovykh organov u zhenshchin s travmatami myagkikh rodovykh putey. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 1: 42–50. (in Russian)] **D**



Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения

Г.Р. Байрамова, А.С. Амирханян, В.Ф. Чернова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва

Цель обзора: изучить современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях течения, возможностях диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза (ВВК) на основании результатов отечественных и зарубежных исследований.

Основные положения. ВВК — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Несмотря на наличие множества антимикотических средств, терапия ВВК — сложная задача в связи с развивающейся резистентностью грибковой инфекции к широко применяемым препаратам. Описан собственный опыт использования фентиконозола (Ломексина) в терапии ВВК, свидетельствующий о клинической эффективности препарата.

Заключение. Выбор тактики ведения пациенток с ВВК должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы, тяжести течения, предрасполагающих факторов и сопутствующих заболеваний. Комплексный подход и разумный выбор антимикотических средств широкого спектра действия в терапии ВВК позволяют повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, биопленки, антимикотическая терапия.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Амирханян А.С., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: патогенез, диагностика и тактика лечения // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 32–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-32-36



Vulvovaginal Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategy

G.R. Bairamova, A.S. Amirkhanyan, V.F. Chernova

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Objective of the Review: To evaluate the current understanding of the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis (VVC), as well as specific features of its course and diagnostic and therapeutic options for this condition, based on the results of Russian and foreign studies.

Key Points: VVC is an infection of the vulval and vaginal mucosa, caused by the *Candida* fungus. Despite the availability of a great number of antifungal agents, treatment of VVC is a challenging task because the causative pathogen is developing resistance to widely used medications. This paper describes the authors' own experience of using fenticonazole (Lomexin) in the treatment of VVC, which proves its clinical effectiveness.

Conclusion: The choice of treatment strategies for patients with VVC should vary depending on the clinical form of VVC, its severity, predisposing factors, and concomitant diseases. A comprehensive treatment approach and a reasonable choice of antifungal agents for patients with VVC increase the efficacy of treatment and reduce the frequency of recurrences.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, biofilms, antifungal treatment.

For reference: Bairamova G.R., Amirkhanyan A.S., Chernova V.F. Vulvovaginal Candidiasis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategy. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 32–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-32-36

В современном мире отмечается неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий, которые являются одной из основных причин обращения женщин за амбулаторно-поликлинической помощью. Исследования последних лет свидетельствуют о высокой частоте инфекционных поражений гениталий, обусловленных грибковой инфекцией [1, 2].

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) — инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, оно составляет 30–40% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела полового тракта [3]. За последние годы частота выявления рецидивирующего ВВК (РВВК) возросла в 2 раза [4, 5]. Около 138 млн женщин во всем мире страдают РВВК, что негативно влияет на качество их жизни. Вместе с тем до настоящего времени нет истинных данных о распространенности ВВК в связи с высоким процентом самолечения жен-

щин, которое приводит к увеличению числа случаев рецидивов и развития лекарственной устойчивости к проводимой терапии [6].

Возбудителями ВВК являются грибы рода *Candida*, относящиеся к семейству *Cryptococcaceae*. Грибы рода *Candida* диморфны, способны образовывать бластомицеты, псевдомицелий и мицелий. На сегодняшний день изучены около 180 видов дрожжеподобных грибов, среди которых лидирующую позицию занимает *Candida albicans* (70–90%). В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ВВК на фоне СД, *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), обнаруживаемая нередко в стационарах, *C. krusei* (1–3%) и др.

Так, исследование L. Sherry и соавт. (2017) показало, что среди 212 обследованных пациенток с ВВК *C. albicans* имеет место у 71%, *C. glabrata* — у 15%, *C. dubliniensis* — у 6%, *C. parapsilosis* — у 3%. Остальные 5% составили *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [7].

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

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4. E-mail: bayramova@mail.ru

Чернова Виктория Фёдоровна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». 117997, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4. E-mail: cernovav@mail.ru

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенной микрофлоре, выявляемой как в окружающей среде, так и на поверхности кожных покровов и слизистых оболочках здорового человека (полость рта, кишечник, влагалище). ВВК не относится к ИППП. Вместе с тем не исключена возможность возникновения кандидозного баланопостита у мужчин — половых партнеров женщин с ВВК. *Candida* spp. свойственен тропизм к тканям, богатым гликогеном, в частности к слизистой влагалища. При снижении защитных сил организма возможно повышение адгезивных свойств грибов с прикреплением их к клеткам эпителия влагалища, колонизацией слизистой оболочки и развитием воспалительной реакции [8].

Обычно ВВК затрагивает только поверхностные слои эпителия влагалища без проникновения возбудителя в более глубокие слои слизистой оболочки. Только в редких случаях преодолевается эпителиальный барьер, и происходит инвазия инфекции в подлежащие ткани с гематогенной диссеминацией инфекции [9, 10]. В то же время длительная персистенция и размножение грибов внутри эпителиальных клеток в определенной степени защищают от воздействия лекарственных средств и являются причиной недостаточной эффективности лечения

К факторам, способствующим развитию ВВК, относятся длительный, бесконтрольный прием антибиотиков, пероральных контрацептивов, кортикостероидов и цитостатиков, лучевая терапия, нарушение обмена веществ (ожирение, гипергликемия, гипо- и диспротеинемия) и функционирования эндокринной системы (СД, дисфункция щитовидной железы, надпочечников и яичников), гипо- и авитаминозы, длительное использование внутриматочного контрацептива, дисбактериоз на фоне хронических заболеваний ЖКТ, иммунодефицитные состояния на фоне инфекционных (туберкулеза, СПИДа), гематологических, онкологических заболеваний и др.

Особого внимания заслуживает ВВК у беременных, встречающийся в 30–40% наблюдений, обусловленный гиперэстрогенией с накоплением гликогена в эпителиальных клетках, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона.

В последние годы особое внимание уделяется изучению факторов вирулентности и патогенности грибов рода *Candida*:

- адгезинов, обуславливающих прикрепление их к клеткам эпителия;
- кислотных протеаз и фосфолипаз, обеспечивающих повреждение клеточных оболочек и проникновение гриба внутрь клетки;
- возможности преобразования грибов в форму гифов (фенотипическое изменение);
- способности формировать биопленки [11].

Наиболее изученные адгезины — семейство agglutinin-like sequence (Als), в частности Als3 — гиф-специфический белок, опосредованно влияющий на адгезию грибов к эпителиальным клеткам влагалища. Исследования ряда авторов выявили увеличение экспрессии Als3 в эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища и полости рта у пациенток с ВВК [10, 11].

Еще одним важным адгезином является Hwp1, который представляет собой glycosylphosphatidylinositol — гиф-связывающий белок, обеспечивающий прикрепление гифов *C. albicans* к эпителиальным клеткам влагалища [8].

Исследования С.С. Nobile и А.Д. Johnson (2015) продемонстрировали роль адгезинов Als3 и Hwp1 в формировании биопленок [12].

К наиболее изученным факторам вирулентности грибов рода *Candida* относятся аспартил-протеиназы, кодируемые генами secreted-aspartyl-proteinases (SAP) 1–10. Установлено, что SAP 4–6 экспрессируются в процессе формирования грибами гиф, а сами гены регулируются посредством транскрипции фактора элонгации G (elongation-factor G, Efg1) и Sph1. Семейство аспартил-протеиназ SAP 4–6 может разрушить E-кадгерин — основной белок, соединяющий эпителиальные клетки, — и таким образом облегчить проникновение микроорганизма внутрь клетки [13].

Следует отметить, что в последние годы публикуются исследования, в которых определена важная способность *C. albicans* образовывать биопленки на абиотических (катетеры, зубные протезы) или биотических (слизистые оболочки) поверхностях. В настоящее время биопленки рассматриваются как одна из потенциальных причин развития резистентности к антимикотическим препаратам. Работы Е. Hong и соавт. (2014) показали, что экспрессия различных генов обеспечивает последовательное развитие биопленки *C. albicans*: адгезию, гифообразование, возникновение лекарственной резистентности, синтез белков внеклеточного матрикса [14]. Исследования Е.Р. Fox и соавт. (2012) свидетельствуют, что около 50 регуляторов транскрипции и 101 нерегуляторный ген играют значимую роль в образовании биопленок. Регуляторами транскрипции являются гены *Efg1*, *TEC1*, *Bcr1*, *Ndt80*, *BRG1* и *Rob1*, экспрессия которых необходима для формирования биопленки. Кроме этого, идентифицированы дополнительно еще 44 гена-регулятора, влияющие на этапы формирования биопленки *C. albicans* [15].

Особенность биопленки *C. albicans* — наличие внеклеточного матрикса, который состоит из гликопротеидов (55%), углеводов (25%), липидов (15%) и нуклеиновых кислот (5%) [16, 17]. Полисахариды составляют значительную часть внеклеточного матрикса, включая в себя глюкозу, маннозу, рамнозу и N-ацетилглюкозамин, однако самая большая фракция в основном содержит манноглюкан. Матрикс биопленки рассматривается в качестве внеклеточного ферментативного элемента, активно гидролизующего биополимеры, обеспечивая выживание *C. albicans* [12]. Матрикс биопленки служит барьером для проникновения лекарственных средств в клетку микроорганизма. По мнению ряда авторов, основным полисахаридом матрикса, определяющим развитие резистентности к антибиотикам, является глюкан. Е. Fox и соавт. (2014) установили, что добавление глюконазы, расщепляющей глюкан, приводит к повышению чувствительности биопленок к антимикотическим препаратам азолового ряда, а добавление экзогенных β 1,3-глюканов, наоборот, повышает толерантность к азолам [18]. На сегодняшний день найдены два регулятора синтеза компонентов матрикса биопленки *C. albicans*: гены *Rlm1* и *Zap1* [12].

Таким образом, более глубокое изучение механизма вирулентности и резистентности грибковой инфекции позволит переосмыслить в известной мере патогенез заболевания и определить оптимальную терапию.

Принято различать острый (длительностью менее 2 месяцев) и рецидивирующий (не менее 4 клинически выраженных эпизодов в течение года) ВВК. У 50% женщин с РВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения предыдущего эпизода кандидоза [19].

В классификации, предложенной D.A. Eschenbach и изложенной в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний, передаваемых половым путем (2015), выделяют

неосложненный и осложненный ВВК [20]. К неосложненному относят спорадический ВВК, с легким или среднетяжелым течением, вызванный *C. albicans*, у пациенток с нормальным иммунитетом. К осложненному ВВК относят РВВК, ВВК с тяжелым течением, вызванный видами *C. non-albicans*, ВВК у женщин со сниженным иммунитетом (например, при декомпенсированном СД, лечении глюкокортикоидами, беременностями). Диагноз осложненного ВВК устанавливается при наличии хотя бы одного из вышеперечисленных критериев.

Несмотря на типичную клинику ВВК, ни один из симптомов и признаков не является специфичным. Клинические проявления ВВК различны и зависят от ряда факторов. При острой форме ВВК клиническая картина ярко выражена: обильные выделения из половых путей, зуд и жжение усиливаются после водных процедур, полового акта или во время сна, достигая большой интенсивности, нарушая сон, снижая трудоспособность пациенток, приводя в отдельных случаях к развитию невротозов. При распространении процесса на кожу промежности возможны мацерация кожных покровов, пустулезная сыпь, зуд в области ануса, перианальной области и внутренней поверхности бедер.

Назначение терапии ВВК без предварительной лабораторной диагностики, самолечение, наличие предрасполагающих факторов нередко способствуют переходу острого ВВК в его рецидивирующую форму. РВВК характеризуется меньшей выраженностью клинических проявлений: выделения из половых путей скудные или отсутствуют, гиперемия и отек слабо выражены. Нередко пациентку беспокоит периодически возникающий зуд в области вульвы и влагалища. На коже и слизистых оболочках половых органов преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей [21]. К кольпоскопическим признакам ВВК относят выраженный сосудистый рисунок и появляющиеся после окраски раствором Люголя мелкоточечные вкрапления в виде «манной крупы». Следует отметить, что выявляемые при проведении расширенной кольпоскопии изменения на шейке матки не являются специфическими признаками ВВК.

Во всех ситуациях верификация диагноза должна базироваться на данных лабораторного обследования для выделения возбудителя инфекционного процесса. Существуют три основных лабораторных метода диагностики ВВК.

- Микроскопический метод обнаруживает споры и псевдомицелий гриба. Псевдомицелий — характерный признак патогенности процесса, и его наличие служит основанием для морфологической дифференцировки дрожжевых грибов.
- Культуральный метод (посев материала на питательную среду) позволяет выявить видовую принадлежность, провести количественную оценку и определить чувствительность грибов к антимикотическим препаратам. Вместе с тем некоторые авторы показали, что чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* не всегда является признаком терапевтической эффективности [22]. При РВВК необходимо микроскопическое исследование в сочетании с культуральным.
- Молекулярно-биологические методы (ПЦР в реальном времени) направлены на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.*

В случае рецидивирующего течения ВВК целесообразно проводить оценку локального иммунитета — уровней про- и противовоспалительных цитокинов в вагинальных смывах методом ИФА. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 является маркером тяжести течения РВВК и частоты рецидивов заболева-

ния. Значение данного показателя более 9 следует расценивать как неблагоприятный прогностический маркер рецидивирования ВВК [22].

Несмотря на наличие множества антимикотических средств, терапия ВВК — сложная задача в связи с развивающейся резистентностью грибковой инфекции к широко применяемым препаратам. Следует подчеркнуть, что терапия ВВК должна быть комплексной, поэтапной, включать средства, направленные на гибель клеток гриба, ликвидацию предрасполагающих факторов и на коррекцию сопутствующих заболеваний.

Актуальная проблема резистентности грибковой инфекции к антимикотическим средствам наиболее часто определена исходной их резистентностью в результате отсутствия взаимодействия препарата с мишенью, которое приводит к выживанию гриба. Приобретенная резистентность формируется во время лечения штаммов, раннее чувствительных к применяемому препарату, и связана с мутациями грибов, а также развитием резистентности к разным антимикотическим соединениям одновременно (так называемой перекрестной резистентности). В настоящее время выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиокконазолу и флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу [23].

Показанием к лечению ВВК является наличие клинических проявлений и диагноз ВВК, подтвержденный обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований. В то же время проведение терапии не показано при обнаружении *Candida spp.* у женщин без клинических проявлений (кандидоносительство).

Механизм действия всех противогрибковых препаратов — нарушение синтеза эргостерола на различных этапах, приводящее к образованию дефектов в мембране клеточной стенки гриба. В зависимости от дозы антимикотики проявляют либо фунгистатическое, либо фунгицидное действие [22].

Спектр антимикотических препаратов местного (интравагинального) и системного (перорального) применения весьма широк. Как правило, при впервые выявленном заболевании назначают препараты местного действия, преимуществами которых являются отсутствие системного влияния на организм, поскольку они не всасываются из влагалища, и небольшое количество побочных эффектов, а также возможность создания высокой концентрации антимикотика непосредственно в зоне поражения.

Тактика ведения больных ВВК в значительной степени зависит от формы течения и этиологической структуры инфекционно-воспалительного процесса. Ограниченный поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек можно успешно лечить средствами для местного применения. На сегодняшний день оправдан поиск антимикотиков с широким спектром действия, которые охватывали бы все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие [22].

Поскольку локальные и системные антимикотики продемонстрировали схожую эффективность в лечении неосложненного ВВК, оба варианта терапии получили в рекомендациях уровень доказательности А1 (доказательства получены посредством метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований). Согласно международным рекомендациям, терапия неосложненного ВВК препаратами азолового ряда, независимо от способа их применения (системно или местно), позволяет уменьшить клинические симптомы ВВК при отрицательных результатах бактериологического исследования после окончания курса терапии у 80–90% пациенток [24].

Лечение РВБК проводится в два этапа. Цель первого этапа — купирование обострения заболевания. Второй этап подразумевает назначение курса длительной супрессивной терапии. При РВБК рекомендовано применение местнодействующих препаратов из группы азолов курсом до 14 дней или флуконазола в дозе 150 мг перорально дважды с интервалами в 72 часа. При развитии рецидивов заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам для отдельного эпизода; если рецидивы развивались более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [25].

В последние годы в гинекологической практике часто применяют фентиконазол (препарат Ломексин) — имидазольное производное с широким спектром противогрибковой, а также противотрихомонадной и антибактериальной активности, синтезированное компанией Recordati Industria Chimica & Farmaceutica (Италия) для местного лечения поверхностных микозов и ВБК. Фентиконазол — вещество из группы азолов с уникальным строением молекулы, обеспечивающим этому препарату отличное от других антимикотических средств фунгицидное и фунгистатическое действие. Фентиконазол нарушает структуру клеточной мембраны гриба и провоцирует его саморазрушение за счет ингибирования синтеза ферментов, отвечающих за адгезию патогенного гриба к эпителиоцитам слизистых оболочек, а также дезактивацию важного антимикробного барьера — IgA. В результате препарат блокирует факторы патогенности дрожжевого гриба — гифы.

Фунгицидный механизм действия связан с ингибированием синтеза эргостерола клеточной стенки гриба. Цитотоксичность препарата обусловлена нарушением синтеза эргостерола и цитомембранной проницаемости и блокадой цитохромоксидазной активности в результате потери энергетического потенциала. В отличие от других известных азольных соединений фентиконазол блокирует синтез ферментов дрожжеподобными грибами при применении минимальных доз лекарственного вещества.

Кроме того, фентиконазол обладает выраженным антибактериальным действием, угнетая размножение грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.), а также активностью в отношении *Trichomonas vaginalis*, есть данные и об активности в отношении *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Trichophyton* ssp., *Microsporium* ssp., *Epidermophyton floccosum*, *Bacillus subtilis*, *Gardnerella vaginalis*, следовательно, возможно его применение при микстинфекциях [26].

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: 2%-ный вагинальный крем и вагинальные капсулы в дозах 600 мг и 1000 мг. При неосложненном (остром) ВБК препарат применяется по 600 мг в виде капсул во влагалище дважды с интервалом в 3 дня или в дозе 1000 мг интравагинально однократно. Возможно применение 2%-ного вагинального крема 1–2 раза в сутки в течение 7 дней. Возможность однократного или двукратного применения препарата в виде капсул способствует высокой комплаентности пациенток.

С целью оценки клинической и микробиологической эффективности и безопасности применения фентиконазола на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» проведено обследование 30 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $26,3 \pm 1,2$ года) [27]. Обследование включало общеклиническое исследование, микроскопию вагинального мазка, культуральное исследование отделяемого влагалища, ПЦР в режиме реального времени и расширенную кольпоскопию.

Препарат назначали в виде влагалищных капсул по 600 мг в сутки, дважды, с интервалом в 3 дня. Контрольное обследование проводили через 7–10 дней и 1 месяц после применения препарата.

При обращении все женщины отмечали зуд и выделения из половых путей, 7 (23,3%) предъявляли жалобы на жжение и дискомфорт, 9 (30,0%) — на явления дизурии, 11 (36,7%) — на диспареунию. Микробиологическое исследование показало, что у 22 (73,3%) женщин имел место ВВК, у 6 (20,0%) — в сочетании с бактериальным вагинозом, у 2 (6,7%) — с выделением условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, клебсиеллы, энтерококка) в высоком титре.

Клинико-лабораторное обследование после проведенной терапии свидетельствовало об эффективности препарата у 29 (96,7%) пациенток с субъективным и объективным улучшением и исчезновением симптомов ВВК. Все пациентки (100%) отметили значительную положительную динамику уже на 2–3-и сутки терапии (уменьшились зуд, жжение, дискомфорт и дизурия). Побочные реакции не наблюдались ни в одном случае.

Данное исследование показало, что фентиконазол является эффективным средством лечения, хорошо переносится

женщинами, удобен в применении, быстро купирует симптомы, уменьшает процент рецидивов, не оказывает системное влияние на организм и способствует повышению эффективности терапии ВВК. Препарат может быть рекомендован в терапии как острого ВВК, так и РВВК у небеременных и некормлящих женщин [27].

Результаты исследования И.О. Маловой (2016) также продемонстрировали высокую эффективность фентиконазола: при остром ВВК полное клиническое и микологическое излечение при однократном применении в дозе 600 мг достигнуто в 100% случаев; при РВВК при лечении двумя капсулами в дозе 600 мг — в 96,5% случаев [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы, тяжести течения, predisposing факторов и сопутствующих заболеваний. Комплексный подход и выбор антимикотических средств широкого спектра действия в терапии ВВК позволяют повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Mills B.B. Vaginitis: beyond the basics. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017; 44(2): 159–77.
- Sobel J.D. Genital candidiasis. *Medicine.* 2014; 42(7): 364–8.
- Delaloye J., Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 2014; 5(1): 161–9.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е., ред. *Гинекология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E., red. *Ginekologiya: national'noe rukovodstvo.* М.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskii V.E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii.* М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
- Wachtler B., Wilson D., Haedicke K., Dalle F., Hube B. From attachment to damage: defined genes of *Candida albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells. *PLoS One.* 2011; 6: e17046.
- Sherry L., Kean R., McKlound E., O'Donnell L.E., Metcalfe R., Jones B.L. et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(9): e01065–17.
- Zordan R., Cormack B. Adhesins on opportunistic fungal pathogens. In: Calderone R.A., Clancy C.J., ed. *Candida and candidiasis.* Washington: ASM Press; 2012: 243–259.
- Zhang Y., Li W., Chu M., Chen H., Yu H., Fang C. et al. The AAA ATPase Vps4 plays important roles in *Candida albicans* hyphal formation and is inhibited by DBE9. *Mycopathologia.* 2016; 181(5–6): 329–39.
- Murciano C., Moyes D.L., Runglall M., Tobouti P., Islam A., Hoyer L.L. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One.* 2012; 7: e33362.
- Garcia M.C., Lee J.T., Ramsok C.B., Alsteens D., Dufre'ne Y.F., Lipke P.N. A role for amyloid in cell aggregation and biofilm formation. *PLoS One.* 2011; 6: e17632.
- Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev. Microbiol.* 2015; 69: 71–92.
- Rane H.S., Hardison S., Botelho C., Bernardo S.M., Wormley F.Jr., Lee S.A. *Candida albicans* VPS4 contributes differentially to epithelial and mucosal pathogenesis. *Virulence.* 2014; 5(8): 810–8.
- Hong E., Dixit S., Fidel P.L., Bradford J., Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2014; 18(1): 31–8.
- Fox E.P., Nobile C.J. A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in *Candida albicans*. *Transcription.* 2012; 3(6): 315–22.
- Nett J.E., Zarnowski R., Cabezas-Olcoz J., Brooks E.G., Bernhardt J., Marchillo K. et al. Host contributions to construction of three device-associated *Candida* biofilms. *Infect. Immun.* 2015; 83(12): 4630–8.
- Zarnowski R., Westler W.M., Lacmbouh G.A., Marita J.M., Bothe J.R., Bernhardt J. et al. Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. *MBio.* 2014; 5(4): e01333–14.
- Fox E.P., Cowley E.S., Nobile C.J., Hartooni N., Newman D.K., Johnson A.D. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Curr. Biol.* 2014; 24(20): 2411–16.
- Байрамова Г.Р. Современный взгляд на проблему хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2008; 4: 52–6. [Bairamova G.R. *Sovremennyy vzglyad na problemu khronicheskogo retsidiviruyushchego vulvovaginal'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008; 4: 52–6. (in Russian)]
- Centers for Disease Control (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf> (дата обращения — 15.02.2018).
- Donders G.G., Bellen G., Mendling W. Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 70(4): 306–21.
- Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2013. 46 с. [Bairamova G.R. *Retcidiviruyushchii vulvovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M.; 2013. 46 s. (in Russian)]*
- Прилепская В.Н., Мирзабаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполухина И.А., Байрамова Г.Р., ред. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. М.; 2013. 47 с. [Prilepskaya V.N., Mirzabaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bairamova G.R., red. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdayushchikhsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putei. M.; 2013. 47 s. (in Russian)]*
- Sherrard J., Donders 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.
- Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2015; 11: 121–5. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. *Vozmozhnosti mestnykh form protivogribkovykh sredstv v lechenii genital'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 11: 121–5. (in Russian)]
- Иванова И.И., Степанян А.В., Джобова Э.М., Доброхотова Ю.Э. Опыт применения фентиконазола в лечении кандидозного вульвовагинита. *Гинекология.* 2012; 14(1): 72–4. [Ivanova I.I., Stepanyan A.V., Dzhobova E.M., Dobrokhotova Yu.E. *Opyt primeneniya fentikonazola v lechenii kandidoznogo vulvovaginita.* *Ginekologiya.* 2012; 14(1): 72–4. (in Russian)]
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2012; 7: 79–82. [Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Bairamova G.R., Ivanova E.V. *Sovremennye vozmozhnosti effektivnogo lecheniya vulvovaginal'nogo kandidoza.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 7: 79–82. (in Russian)]
- Малова И.О. Эффективность азоловых препаратов при остром вульвовагинальном кандидозе. *Акушерство и гинекология.* 2016; 10: 109–14. [Malova I.O. *Effektivnost' azolovykh preparatov pri ostrom vulvovaginal'nom kandidoze.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 10: 109–14. (in Russian)]

Роль витамина D в репродукции

Е.И. Абашова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.В. Мишарина¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург



Обзор



Review

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли витамина D в регуляции процессов стероидо- и - фолликулогенеза, в развитии гормональных нарушений при различных гинекологических заболеваниях.

Основные положения. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей по указанной теме, найденные в библиографических электронных базах данных. Описаны особенности метаболизма витамина D и его связь со стероидогенезом в яичниках. Показаны многообразие функций витамина D, реализующихся через геномные и негеномные механизмы, возможное эпигенетическое и аллостерическое участие в регуляции процессов стероидо- и фолликулогенеза. Рассмотрена возможная роль дефицита витамина D в развитии гормональных нарушений у больных с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом. Приведены научно обоснованные подходы к диагностике и терапии дефицита витамина D.

Заключение. Устранение дефицита витамина D может быть значимым этапом в комплексной терапии заболеваний, приводящих к нормогонадотропной ановуляции, у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: витамин D, стероидогенез, фолликулогенез.

Для цитирования: Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Роль витамина D в репродукции // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-37-42

The Role of Vitamin D in Reproduction

E.I. Abashova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, E.V. Misharina¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

Objective of the Review: A systematic analysis of recently published data on the role of vitamin D in the regulation of steroidogenesis and folliculogenesis and in the development of hormonal disorders accompanying various gynecological diseases.

Key Points: This review includes data from relevant Russian and foreign papers found in bibliographical electronic databases. It describes specific aspects of vitamin D metabolism and its relationship with steroidogenesis in the ovaries. The authors highlight a variety of vitamin D functions performed through genomic and non-genomic mechanisms and the possible involvement of this vitamin in the epigenetic and allosteric regulation of steroidogenesis and folliculogenesis. They also explore the possible role of vitamin D deficiency in the development of hormonal disorders in patients with polycystic ovary syndrome or endometriosis. The review cites evidence-based approaches to the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency.

Conclusion: Elimination of vitamin D deficiency may be an important step in a comprehensive treatment program for women of reproductive age with diseases causing normogonadotropic anovulation.

Keywords: vitamin D, steroidogenesis, folliculogenesis.

For reference: Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V. The Role of Vitamin D in Reproduction. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-37-42

Дефицит витамина D относят к негативным факторам, влияющим на репродуктивное здоровье женщины [1, 2]. Частота дефицита витамина D в популяции варьирует от 20% до 90% [3–5]. По данным метаанализа 195 исследований по определению статуса витамина D [3], проведенных в 44 странах с участием более 168 000 человек, средний уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови в популяции варьирует в широких пределах — от 1,9 до 54,6 нг/мл. При этом 37,3% исследователей сообщили о дефиците витамина D (< 20 нг/мл) в популяции [3].

Проведенные наблюдения демонстрируют высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D в разных странах вне зависимости от их географического расположения. Так, в исследовании 2017 г. дефицит или недо-

статок витамина D был выявлен у 81,1% бразильских женщин репродуктивного возраста [4]. По данным Т.Л. Кароновой и соавт. (2013), в Северо-Западном регионе РФ дефицит или недостаток витамина D имеет место у 84,1–86,9% женщин репродуктивного возраста [5, 6].

Важность устранения дефицита витамина D в прегравидарный период у женщин признается большинством исследователей [1, 2, 7]. Дефицит витамина D во время беременности связывают с повышенным риском развития гестационного диабета, преэклампсии, привычного невынашивания [8–10]. По данным литературы, у 67–89% пациенток с бесплодием, обратившихся в центры ВРТ, содержание витамина в сыворотке крови было недостаточным [3, 11, 12]. Кроме того, у женщин с нормальным уровнем витамина D в сыворотке

Абашова Елена Ивановна — к. м. н, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: abashova@yandex.ru

Мишарина Елена Владимировна — к. м. н, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта». 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: mishellena@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГуР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

крови беременность в результате ВРТ наступала чаще, чем у женщин с низким содержанием 25(OH)D [13].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D поступает в организм с пищевыми продуктами или синтезируется в коже под действием ультрафиолетового излучения. Три основных этапа метаболизма витамина D (25-гидроксилирование, 1 α -гидроксилирование и 24-гидроксилирование) выполняются с помощью ферментов монооксигеназ семейства цитохрома P450. Ферменты I типа находятся в митохондриях P450 (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1). Ферменты II типа P450 (CYP2R1) присутствуют в эндоплазматическом ретикулуме. Цитохром P450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление различных веществ посредством гидроксилирования с участием донора электрона восстановленной никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-редуктазы и молекулярного кислорода. В этой реакции один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй восстанавливается до воды [14].

В эндоплазматическом ретикулуме клеток печени витамин D₃ подвергается 25-гидроксилированию с помощью фермента II типа P450 (CYP2R1) и метаболизируется в 25-гидроксиколекальциферол — 25(OH)D-кальцидиол. 25(OH)D является основным циркулирующим метаболитом витамина D и используется для определения его статуса в сыворотке крови. Кальцидиол в почках в результате 1 α -гидроксилирования CYP27B1 преобразуется в самый активный метаболит витамина D кальцитриол, или 1,25-дигидрооксиколекальциферол (1,25(OH)₂D₃), который в дальнейшем подвергается биодegradации в результате 24-гидроксилирования ферментом CYP24A1 до метаболита 1,24,25(OH)₃D и неактивной кальцитриоевой кислоты, которая выделяется с желчью и мочой [14].

Из кератиноцитов кожи и хиломикронных тонкого кишечника витамин D поступает в капиллярную сеть, где большая его часть находится в связанном состоянии с γ -глобулинами (витамин D-связывающий белок) и альбуминами. У человека выделены 3 основных циркулирующих варианта витамин D-связывающего белка: Gc1F, C2, и Gc1S, которые отличаются различной степенью родства к 25(OH)D. Преобладание витамин D-связывающего белка с низкой степенью аффинности к витамину D может быть связано с дефицитом витамина. Так, у лиц с темным цветом кожи присутствует в основном витамин D-связывающий белок Gc1F, характеризующийся низкой степенью родства к витамину [15].

Основное количество активного метаболита витамина D (1,25(OH)₂D₃) в организме человека образуется в проксимальных канальцах почек. Однако имеются многочисленные доказательства того, что в клетках костной ткани, эндотелия сосудов, паратиреоидных желез, слизистой оболочки кишечника, а также в иммунных, эпителиальных клетках витамин 25(OH)D конвертируется в 1,25(OH)₂D₃ с помощью собственного изофермента цитохрома P450 CYP27A1 и митохондриального фермента 1 α -гидроксилазы CYP27B1 [14].

Почечная продукция кальцидиола 1,25(OH)₂D происходит в ответ на снижение уровня ионов Ca²⁺ в сыворотке крови и регулируется по механизму обратной связи. Снижение содержания ионов Ca²⁺ в сыворотке крови стимулирует и продукцию паратгормона паращитовидными железами. Паратгормон индуцирует экспрессию гена CYP27B1 в клетках первичных почечных канальцев, усиливая синтез 1 α -гидроксилазы. Продукция почечной 1 α -гидроксилазы усиливается паратиреоидным гормоном, гипокальциемией и гипофосфа-

темией и ингибируется гиперфосфатемией, фактором роста фибробластов 23 и самим кальцитриолом (1,25(OH)₂D₃) [14].

Рецептор витамина D (vitamin D receptor, VDR) обнаружен более чем в 38 органах и тканях [14, 16]. В исследовании с лимфобластоидными клеточными линиями человека, обработанными 1,25(OH)₂D, были найдены 2776 VDR-связывающих сайтов, изменяющих экспрессию 291 гена [16].

Ген VDR кодирует ядерный рецептор витамина D₃. Рецептор принадлежит к суперсемейству (более 150 членов) ядерных рецепторов трансактивных регуляторных факторов транскрипции и имеет сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов [16]. Рецептор витамина D₃ также функционирует в качестве рецептора для вторичной желчной кислоты — литохолоевой кислоты. VDR кодируется большим геном (более 100 kb), локализованном на хромосоме 12q12-q14 [3, 16]. Ген VDR включает в себя две промоторные области, восемь белок-кодирующих экзонов и шесть нетранслируемых экзонов (1a-1f). Он имеет обширную область промотора, способную генерировать множественные транскрипты, специфичные для определенного вида тканей [16].

Продемонстрировано, что VDR гетеродимеризируется со вспомогательными белками для эффективного взаимодействия с ДНК. Эти вспомогательные белки были идентифицированы как ретиноидные-X-рецепторы α , σ и γ [16]. Наследственные мутации в гене VDR приводят к рахиту.

Под воздействием активного метаболита 1,25(OH)₂D₃ увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, превращающей кальцитриол в биологически неактивную кальцитриоевую кислоту, которая выделяется с желчью и мочой [14, 16]. При эпигенетическом обследовании лиц с дефицитом витамина D было выявлено, что у них преобладают процессы, уменьшающие синтез активных метаболитов витамина D, при одновременном усилении процессов биодegradации кальцидиола 25(OH)D и кальцитриола 1,25(OH)₂D₃. Так, ген CYP24A1, кодирующий 25(OH)D-24-гидроксилазу, был идентифицирован как ген-кандидат, характерный для недостаточности витамина D [16].

В работе Е. С. Шелеповой и соавт. [17] изучалась экспрессия гена CYP24A1 в плацентарной ткани при беременности, и было обнаружено значительное повышение экспрессии гена CYP24A1 в плацентарной ткани у беременных с преэклампсией и дефицитом витамина D по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала физиологически и уровень витамина D в сыворотке крови соответствовал нормальным значениям.

Считают, что витамин D влияет на экспрессию генов, кодирующих белки, которые участвуют в модуляции клеточного роста, апоптозе, в антипролиферативных, противовоспалительных, иммуномодулирующих процессах [14, 18]. Во многих тканях присутствует собственная 1 α -гидроксилаза для образования активной формы витамина D, имеются VDR, что отражает возможности локального синтеза 1,25(OH)₂D₃ без увеличения содержания данного вещества в общем кровотоке [14].

РОЛЬ ВИТАМИНА D В СТЕРОИДОГЕНЕЗЕ

Присутствие VDR, активной формы фермента CYP27B1 1 α -гидроксилазы, а также активных метаболитов витамина D (1,25(OH)₂D₃ и 24,25(OH)₂D) в клетках гипофиза, эндометрия, в децидуальной ткани и плаценте позволили предположить его потенциальную роль в женской репродуктивной физиологии [2]. Участие витамина D в стероидогенезе подтверждается исследованиями *in vitro*, в которых были обнаружены фермент 1 α -гидроксилаза (превращающий

витамин D₂₅(OH) в кальцитриол) и VDR в гранулезных клетках яичников [19, 20].

Предполагают, что витамин D может играть определенную роль в модулировании количества ключевых ферментов стероидогенеза (3β-HSD). Z. Merhi и соавт. [20] показали, что *in vitro* витамин D увеличивает экспрессию гена *мРНК 3β-HSD* и синтез прогестерона из прегненолона в гранулезных клетках человека. Исследователи выявили, что витамин D понижает экспрессию гена рецепции антимюллерова гормона (*AMHR-II*) и рецептора ФСГ (*FSHR*), замедляет фосфорилирование и ядерную транслокацию сигнального белка Smad 1/5/8 в клетках гранулезы, регулирует чувствительность к ФСГ [20]. Аналогичные результаты получены в исследовании G. Parikh и соавт., которое свидетельствует, что витамин D в гранулезных клетках яичников человека *in vitro* стимулирует продукцию эстрадиола, эстрогена, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста 1 [19]. Однако в экспериментальных работах на животных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) обнаружено, что витамин D₃ не только снижал экспрессию генов стероидогенных ферментов (P450_{ssc}, CYP11A1, StAR, CYP19A1, 3β-HSD), но также уменьшал образование прогестерона и 17β-эстрадиола в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. S. Bakhshalizadeh и соавт. исследовали влияние витамина D₃ на стероидогенез в культивируемых гранулезных клетках мышей с СПКЯ [21]. Анализ иммуноблоттинга в этом исследовании показал, что витамин D₃ может увеличивать фосфорилирование 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, модулирующей синтез стероидных гормонов [21].

Кроме того, идентифицировали альтернативный путь активации витамина D в кератиноцитах. Обнаружено, что 20-гидроксилирование витамина D выполняется с помощью фермента CYP11A1. Данный фермент необходим для расщепления боковой цепи холестерина в процессе стероидогенеза. Ген *CYP11A*, кодирующий ферменты P450_{ssc} и катализирующий преобразование холестерина в прогестерон, рассматривается как ген-кандидат гиперандрогенемии при СПКЯ [22]. Таким образом, многообразные функции витамина D, реализующиеся через геномные и негеномные механизмы, предполагают его возможную эпигенетическую и аллостерическую роль в регуляции процессов стероидогенеза.

РОЛЬ ВИТАМИНА D И АРОМАТАЗЫ P450 В РАЗВИТИИ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АНОВУЛЯЦИИ

К заболеваниям, приводящим к нормогонадотропной ановуляции, относят СПКЯ, ожирение, СД 1 или 2 типа, эндометриоз, хронический сальпингофорит, аутоиммунный оофорит [23–26]. У больных с нормогонадотропной ановуляцией восстановить полноценный овуляторный цикл удается с помощью стойкой ремиссии или компенсации основного заболевания [24–27]. Возможной причиной первично-овариальных нарушений у женщин может быть дефект ферментов, ответственных за стероидогенез в яичниках [28]. Предполагают, что повреждение в гене ароматазы P450, отвечающей за конверсию андрогенов в эстрогены, могут играть определенную роль в патогенезе нормогонадотропной ановуляции [28].

Считают, что VDR, возможно, связан с экспрессией гена *CYP19A1* [29]. В исследовании J. Lundqvist и соавт. [29] показано, что аналог витамина D является модулятором ингибирования экспрессии ароматазы. Влияние аналога витамина D (EB1089) на экспрессию гена ароматазы и активность ферментов изучалась в раковых клетках молочной железы.

Выявлено, что аналог витамина D уменьшил экспрессию гена и активность фермента, а также ингибировал рост клеток, зависящих от ароматазы. Исследовался молекулярный механизм влияния аналога витамина D на экспрессию гена ароматазы, который связан с VDR. Аналог витамина D опосредует диссоциацию WSTF из промотора *CYP19A1* и тем самым снижает экспрессию гена и ферментативную активность ароматазы [29].

Z. Merhi и соавт. [20] изучили *in vitro* связь витамина D с экспрессией гена ароматазы (*CYP19A1*) в клетках гранулезы человека. Обработка клеток гранулезы 1,25(OH)₂D₃ *in vitro* не изменила экспрессию *мРНК ароматазы (CYP19A1)* (p = 0,79) или концентрацию эстрадиола (p = 0,5). Таким образом, 1,25(OH)₂D₃ как селективный модулятор ароматазы может быть использован в качестве дополнительного препарата в лечении эстроген-зависимых заболеваний [29].

ВИТАМИН D И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

По данным И. П. Николаенкова и соавт. [30], у 48,8% больных СПКЯ определяется сниженная ароматазная активность фолликулов, свидетельствующая о роли первично-овариальных факторов в патогенезе заболевания. У большинства пациенток с СПКЯ имеется нормогонадотропная ановуляция [27–30]. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ связывают с низким уровнем витамина 25(OH)D в сыворотке крови [2, 31]. Так, у больных СПКЯ наблюдалась прямая зависимость между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, ожирением и гиперандрогемией [31, 32].

По данным рандомизированного исследования, проведенного А.М. Belenchia и соавт. [32], у молодых женщин с СПКЯ и избытком массы тела использование натуральных препаратов витамина D способствовало повышению чувствительности к инсулину и снижению веса. В исследовании Е.И. Абашовой и соавт. [33] у 50% больных с СПКЯ и избыточной массой тела применение таблетированного холекальциферола в сочетании с низкокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой помогло снизить вес [33]. Уменьшение ИМТ у женщин с избытком массы тела значительно коррелировало с увеличением в сыворотке крови уровня 25(OH)D (r = -0,42; p = 0,05) и дозой применяемого препарата витамина D [33].

Механизм действия витамина D при ожирении связан с влиянием на гены регуляции углеводного и жирового метаболизма [34]. Витамин D регулирует экспрессию субстрата рецептора инсулина 1 и гена инсулиноподобного фактора роста [34]. В исследованиях на животных показано, что дефицит витамина D приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы и повышению резистентности к инсулину за счет уменьшения экспрессии рецепторов PPARγ (активированного рецептора пролифераторов пероксисом типа γ) [35]. Рецепторы PPARs (PPARα, PPARγ, PPARδ) считают адипогенными регуляторами, стимулирующими процессы β-окисления жирных кислот и избыточного холестерина. К эндогенным лигандам (активаторам) PPARs относят свободные жирные кислоты и их окисленные производные. Активность белка PPARα, индуцированного витамином D, проявляется снижением внутриклеточных концентраций жирных кислот, уменьшением содержания липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов в плазме [36]. Витамин D также увеличивает экспрессию PPARγ и способствует благоприятному воздействию физической активности при метаболическом синдроме [37].

У женщин с СПКЯ наблюдается аномальное увеличение биодоступности белка трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) из-за повышенного содержания TGF- $\beta 1$ и сниженного уровня растворимого белка эндоглина (sENG) в сыворотке крови. TGF- $\beta 1$ является членом надсемейства белков, которое включает в себя активины и ингибины, участвующие в патофизиологии СПКЯ [38]. TGF- $\beta 1$ регулирует ангиогенез, пролиферацию фибробластов и фиброз тканей. Яичники женщин с СПКЯ проявляют все характеристики гиперактивности TGF- $\beta 1$, в т. ч. повышенную васкуляризацию и повышенное осаждение коллагена в строме и в тека-клетках яичников.

Известно, что sENG является циркулирующим рецептором, связывающим белок TGF- $\beta 1$ и снижающим его биодоступность [38]. Применение перорального витамина D₃ в дозе 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель у женщин с дефицитом витамина D и СПКЯ значительно увеличивало уровень сывороточного sENG и уменьшало биодоступность TGF- $\beta 1$ [39].

Таким образом, витамин D можно использовать в качестве дополнительного лекарственного вещества, способствующего изменениям чувствительности к инсулину и улучшающего метаболизм у женщин с СПКЯ.

ВИТАМИН D И ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз у 56,3% женщин сочетается с нормогонадотропной ановуляцией [26]. Развитие нормогонадотропной ановуляции при наружном генитальном эндометриозе обусловлено нарушениями фолликулогенеза: уменьшается количество преовуляторных фолликулов, нарушаются их рост и развитие. Известно, что у женщин с эндометриозом снижается экспрессия рецепторов к ЛГ, не происходят необходимые для нормальной овуляции изменения в содержании протеолитических ферментов, цитокинов и стероидных гормонов в фолликулярной жидкости. Эндометриоз рассматривают как патологию регуляторных механизмов [26, 40].

М.И. Ярмолинская и соавт. [40] показали, что благоприятный эффект ингибиторов ароматазы при наружном генитальном эндометриозе может указывать на роль ароматазы в развитии заболевания. В эндометриодных гетеротопиях присутствуют все ферменты, необходимые для автономного синтеза эстрогенов. Снижение экспрессии 17 β -HSD 2 типа, катаболизирующего эстрадиол в неактивный эстрон, повышает локальную концентрацию 17 β -эстрадиола. Эстрадиол через эстрогеновые рецепторы β способен увеличивать активность циклооксигеназы 2 в клетках, приводя к росту содержания простагландина E₂, который через белок стероидогенный фактор 1 повышает активность ароматазы. Высокие концентрации эстрогенов и простагландинов в эндометриодных гетеротопиях стимулируют процессы пролиферации, ангиогенеза, инвазии, способствуют резистентности к апоптозу и препятствуют фагоцитозу макрофагов и НК-клеток [26].

Данные о дефиците витамина D как факторе развития и прогрессирования эндометриоза противоречивы [41]. В. Yildirim и соавт. [42] показали, что 25(OH)₂D₃ регрессирует эндометриодные имплантаты у крыс путем ингибирования неоваскуляризации и изменения регулирования матриксных металлопротеиназ. Данная работа задает новое направление в изучении роли витамина D в развитии эндометриоза. Ранее предполагали, что повышенный уровень 25(OH)D увеличивает риск возникновения эндометриоза [41, 43]. Однако

у уже существующих эндометриодных кистах повышенный уровень кальцидиола является мощным ингибитором неоваскуляризации [43].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., оценка статуса витамина D должна проводиться путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови согласно международным стандартам (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, National Institute for Standards and Technology) [44]. Дефицит витамина D определяется как содержание в сыворотке крови 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность — от 20 до 29 нг/мл. Рекомендуемые целевые уровни 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл. Выраженный дефицит витамина D соответствует менее 10 нг/мл 25(OH)D. Авитаминоз витамина D ассоциирован с уровнем 25(OH)D менее 5 нг/мл.

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является холекальциферол. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [44], терапию дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы холекальциферола 400 000 МЕ (по 7000 МЕ ежедневно) в течение 8 недель с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (по 2000 МЕ ежедневно). Коррекция недостатка витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–29 нг/мл) у пациентов из групп риска проводится половинной суммарной насыщающей дозой холекальциферола 200 000 МЕ (на курс) с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (по 2000 МЕ ежедневно). Препараты натурального холекальциферола для ежедневного применения выпускаются в виде капель (масляных или водных растворов) и в таблетированных формах. Считается, что целесообразно для надежной профилактики дефицита витамина D поддерживать уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл [45].

Предложенные схемы коррекции дефицита витамина D подбираются индивидуально в зависимости от исходного уровня и достижения целевых значений. С.Ю. Калинин [45] показала, что в результате приема холекальциферола в дозе от 5000 до 10 000 МЕ в сутки уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился на 86% ($p < 0,05$) и составил в среднем $45,11 \pm 0,92$ нг/мл уже после 2 месяцев терапии.

В исследовании Е.И. Абашовой и соавт. [33] выявлено, что через 4 месяца применения таблетированного холекальциферола (в суммарной насыщающей дозе от 4000 до 6000 МЕ в сутки и поддерживающей дозе 2000 МЕ в сутки) средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных с дефицитом витамина D значимо увеличился (на 89,2%) и составил $34,5 \pm 4,9$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом у 33,3% женщин достигнут целевой уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови — $41,0 \pm 1,2$ нг/мл [33].

В другом исследовании установлено, что дефицит витамина D был устранен к моменту родов у всех беременных, принимающих с I триместра холекальциферол в суточной дозе 4000 МЕ. У беременных после коррекции дефицита витамина D редко наблюдались проявления тяжелого гестоза, что позволило авторам рекомендовать указанную дозу препарата в течение длительного времени у беременных с дефицитом и недостаточностью витамина D для профи-

лактики гестационных осложнений [46]. Для своевременной компенсации гиповитаминоза D при беременности большинство исследователей рекомендуют начинать прием холекальциферола на прегравидарном этапе [8, 11, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устранение дефицита витамина D может быть значимым этапом в комплексной терапии заболеваний, приводящих к нор-

монадотропной ановуляции, у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на многообразие функций витамина D, реализующихся через геномные и негеномные механизмы, возможную эпигенетическую и аллостерическую роль в регуляции процессов стероидо- и фолликулогенеза, значение дефицита витамина D в развитии гормональных нарушений при различных гинекологических заболеваниях требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granesse R. et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 986281. DOI: 10.1155/2015/986281
2. Lerchbaum E., Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(3): 145–50. DOI: 10.1097/GCO.000000000000065
3. Hilger J., Friedel A., Herr R., Rausch T., Roos F., Wahl D. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br. J. Nutr.* 2014; 111(1): 23–45. DOI: 10.1017/S0007114513001840
4. Lopes V.M., Lopes J.R., Brasileiro J.P., Oliveira I., Lacerda R.P., Andrade M.R. et al. Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017; 61(1): 21–7. DOI: 10.1590/2359-399700000216
5. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии.* 2013; 3: 3–7. [Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Svetkova E.V., Todieva A.M., Beljaeva O.D. i dr. Rasprostranennost' deficyta vitamina D v Severo-Zapadnom regione RF sredi zhitelej g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk. Osteoporoz i osteopatii. 2013; 3: 3–7. (in Russian)]
6. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Пробл. эндокринологии.* 2013; 58(6): 19–24. [Karonova T.L., Grineva E.N., Mikheeva E.P., Belyaeva O.D., Krasil'nikova E.I., Nikitina I.L. Uroven' vitamina D i ego vzaimosvjaz' s količestvom zhirovoj tkani i sodержaniem adipocitoklinov u ženšhin reproduktivnogo vozrasta. Probl. jendokrinologii. 2013; 58(6): 19–24. (in Russian)].
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология.* 2016; 18(3): 34–9. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Dzhydzhihija L.K., Gogoleva I.V. Roli vitamina D v profilaktike i lečenii ženskogo besplodija. Ginekologiya. 2016; 18(3): 34–9. (in Russian)]
8. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Ширинян Л.В., Хазова Е.Л., Шелепова Е.С., Новикова Т.В. Роль дефицита витамина D в развитии гестационных осложнений в перинатальном периоде. В кн.: Шляхто Е.В., ред. *Трансляционная медицина.* СПб.; 2015: 718–24. [Zazerskaja I.E., Kuznecova L.V., Shirinyan L.V., Khazova E.L., Shelepova E.S., Novikova T.V. Rol' deficyta vitamina D v razvitii gestacionnyh oslozhnenij v perinatal'nom periode. V kn.: Shljahto E.V., red. *Transljacionnaja medicina.* SPb.; 2015: 718–24. (in Russian)]
9. Alzaim M., Wood R.J. Vitamin D and gestational diabetes. *Rev. Nutr.* 2013; 71(3): 158–67. DOI: 10.1111/nure.12018
10. Wei S.Q., Audibert F., Lo Z.C., Nuyt A.M., Masse B., Julien P. et al. Maternal plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, angiogenic factors, and preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Am.* 2013; 208(5): 390.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.025
11. Polyzos N.P., Anckaert E., Guzman L., Schiettecatte J., Van Landuyt L., Camus M. et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum. Reprod.* 2014; 29(9): 2032–40. DOI: 10.1093/humrep/deu156
12. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M. et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): E2372–6. DOI: 10.1210/jc.2014-1802
13. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K., Stanczyk F.S., Paulson R.J., Bendikson K.A. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil. Steril.* 2014; 101(2): 447–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008
14. Bikle D.D. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1376(1): 29–52. DOI:10.1111/nyas.13219
15. Hollis B.W., Bikle D.D. Vitamin D-binding protein and vitamin d in blacks and whites. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(9): 879–80. DOI: 10.1056/NEJMc1315850
16. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58725. DOI: 10.1371/journal.pone.0058725
17. Шелепова Е.С., Фрейлихман О.А., Рябоконт Н.Р., Жебрун Д.А., Костарева А.А., Зазерская И.Е. Экспрессия гена сур24а в плацентарной ткани при беременности. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 6: 61–6. [Shelepova E.S., Frejlihman O.A., Rjabokon' N.R., Zhebrun D.A., Kostareva A.A., Zazerskaja I.E. Jekspressija gena syp24a v placentalnoj tkani pri beremennosti. Zhurn. akusherstva i ženskikh boleznej. 2016; 6: 61–7. (in Russian)]
18. Лазарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 36(1): 62–6. [Pigarova E.A., Pleshheva A.V., Dzeranova L.K. Vlijanie vitamina D na immunnuju sistemu. Immunologija. 2015; 36(1): 62–6. (in Russian)]
19. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L. et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm. Metab. Res.* 2010; 42(10): 754–7. DOI: 10.1055/s-0030-1262837
20. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(6): E1137–45. DOI: 10.1210/jc.2013-4161
21. Bakshshalizadeh S., Amidi F., Shirazi R., Shabani Nashtaei M. Vitamin D3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Cell Biochem. Funct.* 2018; 36(4): 183–93. DOI: 10.1002/cbf.3330
22. Chang H.M., Klausen S., Leung P.C. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil. Steril.* 2013; 100(2): 585–92.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.019
23. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(5): 586–99. DOI: 10.1093/humupd/dms019
24. Потин В.В., Габелова К.А., Тарасова М.А. Болезни яичников. В кн.: Шустов С.Б., ред. *Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т.* СПб.: СпецЛит; 2011. 2: 284–353. [Potin V.V., Gabelova K.A., Tarasova M.A. Bolezni yaichnikov. V kn.: Shustov S.B., red. *Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej: v 2 t.* SPb.: SpetsLit; 2011. 2: 284–353. (in Russian)]
25. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2016; 5: 64–74. [Misharina E.V., Abashova E.I., Potin V.V. Ozhirenie i reproduktivnaja funkcija ženshhiny. Zhurn. akusherstva i ženskikh boleznej. 2016; 5: 64–74. (in Russian)]
26. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Роль регуляторных молекул в патогенезе нарушений репродуктивной функции у больных

- наружным генитальным эндометриозом. Журн. акушерства и женских болезней. 2015; 3: 81–91. [Jarmolinskaja M.I., Denisova V.M. Rol' reguljatornyh molekul v patogeneze narushenij reproduktivnoj funkcii u bol'nyh naruzhnym genital'nym jendometriozom. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2015; 3: 81–91. (in Russian)]
27. Толпыгина М.Г., Абашова Е.И., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Патогенез нарушения функции яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Журн. акушерства и женских болезней. 2018; 67 (1):5–12. [Tolpygina M.G., Abashova E.I., Borovik N.V., Tisel'ko A.V. Patogenez narusheniya funktsii yaichnikov u zhenshhin s sakharnym diabetom 1-go tipa. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2018; 67 (1):5–12. (in Russian)]. doi: 10.17816/JOWD6715-12
 28. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Швед Н.Ю., Николаенков И.П. и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 15(2): 25–31. [Samojlovich Ja.A., Potin V.V., Tarasova M.A., Jarmolinskaja M.I., Shved N.Ju., Nikolaenkov I.P. i dr. Deficit ovarial'noj aromatazy kak prichina normogonadotropnoj anovuljatsii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2015; 15(2): 25–31. (in Russian)]
 29. Lundqvist J., Hansen S.K., Lykkesfeldt A.E. Vitamin D analog EB1089 inhibits aromatase expression by dissociation of comodulator WSTF from the CYP19A1 promoter—a new regulatory pathway for aromatase. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1833(1): 40–7. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.012
 30. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников. Журн. акушерства и женских болезней. 2014; 1: 10–16. [Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Aktivnost' ovarial'noj aromatazy u bol'nyh sindromom polikistoznyh jaichnikov. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2014; 1: 10–16. (in Russian)]
 31. Kumar A., Barki S., Raghav V., Chaturvedi A., Kumar K.V.S.H. Correlation of vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome. J. Fam. Med. Prim. Care. 2017; 6(1): 115–19. DOI: 10.4103/2249-4863.214985
 32. Belenchia A.M., Tosh A.K., Hillman L.S., Peterson C.A. Correcting vitamin D deficiency improves sensitivity to insulin in adolescents with obesity: a randomized controlled trial. J. Clin. Nutr. Am. 2013; 97(4): 774–81. DOI: 10.3945/ajcn.112.050013.
 33. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В., Шалина М.А., Рулев В.В. Опыт применения таблетированного холекальциферола у больных с нормогонадотропной ановуляцией и дефицитом витамина D. Пробл. репродукции. 2018; 1: 34–41. [Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V., Shalina M.A., Rulev V.V. Opyt primeneniya tabletirovannogo kholekal'tsiferola u bol'nykh s normogonadotropnoj anovulyatsiej i defitsitom vitamina D. Probl. reproduktivnoy zdror'ye zhenshhin. 2018; 1: 34–41. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824134-41
 34. Zheng J.S., Parnell L.D., Smith C.E., Lee Y.C., Jamal-Allial A., Ma Y. et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene-nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. Clin. Chem. 2014; 60(1): 186–96. DOI: 10.1373/clinchem.2013.215251
 35. Park S., Kim D.S., Kang S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. J. Nutr. Biochem. 2016; 27: 257–65. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.013
 36. Elattar S., Estaphan S., Mohamed E.A., Elzainy A., Naguib M. The protective effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and metformin on liver in type 2 diabetic rats. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2017; 173: 235–44. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.012
 37. Rastegar H., Damirchi A., Babaei P. Vitamin D increases PPAR γ expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome. Nutrition. 2017; 36(54–59): 173–82. DOI: 10.1016/j.nut.2016.06.010
 38. Tal R., Seifer D.B., Shohat-Tal A., Grazi R.V., Malter H.E. Transforming growth factor- β 1 and its receptor soluble endoglin are altered in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian stimulation. Fertil. Steril. 2013; 100(2): 538–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.022
 39. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V., Julka N., Bhatt D., Kalgi B. et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- β 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(11): 4307–14. DOI: 10.1210/jc.2015-2580
 40. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Полякова В.О., Дурнова А.О., Кветной И.М. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. Журн. акушерства и женских болезней. 2013; 62(1): 64–70. [Jarmolinskaja M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F., Poljakova V.O., Durnova A.O., Kvetnoj I.M. Kombinirovannaja terapija rasprostranennyh form genital'nogo jendometriozia s primeneniem ingibitorov aromatazy. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2013; 62(1): 64–70. (in Russian)]
 41. Sayegh L., Fuleihan Gel-H., Nassar A.H. Vitamin D in endometriosis: a causative or confounding factor? Metabolism. 2014; 63(1): 32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.09.012
 42. Yildirim B., Guler T., Akbulut M., Oztekin O., Sariiz G. 1- α , 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. Postgrad. Med. 2014; 126(1): 104–10. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
 43. Mormile R., Vittori G. Vitamin D intake and endometriosis: the good and the bad. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 177: 152–3. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.023
 44. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ; 2015. 75 с. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendatsii. M.: Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov; FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr" MZ RF; 2015. 75 s. (in Russian)]
 45. Калинченко С.Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Пробл. репродукции. 2016; 4: 28–36. [Kalinchenko S.Yu. Vitamin D i reproduktivnoe zdror'ye zhenshhin. Probl. reproduktivnoy zdror'ye zhenshhin. 2016; 4: 28–36. (in Russian)]
 46. Хазова Е.Л., Шелепова Е.С., Васильева Е.Ю. Динамика уровня 25-ОН-Д в течение беременности на фоне приема 500 МЕ и 4000 МЕ холекальциферола. Трансляционная медицина. 2016; 3(4): 27–33. [Hazova E.L., Shelepova E.S., Vasil'eva E.Yu. Dinamika urovnja 25-ON-D v techenie beremennosti na fone priema 500 ME i 4000 ME kolekal'tsiferola. Transljacionnaja medicina. 2016; 3(4): 27–33. (in Russian)]

Клиническое течение рака яичника у больной-носительницы редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X)

И.В. Берлев¹, А.Ф. Урманчиева^{1,2}, Е.Н. Имянитов¹, Т.В. Городнова¹, С.В. Кондратьев¹, К.Д. Гусейнов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург



Цель статьи: представить описание клинического случая редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X) у больной раком яичника IIIc стадии.

Основные положения. Нами наблюдалась больная с рецидивирующим раком яичника. С учетом благоприятного течения заболевания (отсутствие признаков канцероматоза и эскалации уровня опухолевого маркера, длительные безрецидивные промежутки, ответ на платиновую терапию) были сформированы показания к высокопроизводительному секвенированию (Next Generation Sequencing) кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*. В результате секвенирования выявлена мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X). В настоящее время признаков прогрессирования опухолевого процесса, по данным инструментального обследования, нет.

Заключение. Необходимо расширение показаний к молекулярно-генетическому тестированию у онкологических больных с целью установления наследственного характера заболевания, что может заметно изменить тактику лечения. Желательно также проводить тестирование здоровых родственников пациентки; в случае подтверждения мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологического заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, мутации, ген *BRCA2*.

Для цитирования: Берлев И.В., Урманчиева А.Ф., Имянитов Е.Н., Городнова Т.В., Кондратьев С.В., Гусейнов К.Д. Клиническое течение рака яичника у больной-носительницы редкой мутации в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X) // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 43–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-43-46

The Clinical Course of Ovarian Cancer in a Patient with the Rare c.5286T>G (p.Y1762X) Mutation in the *BRCA2* Gene

I.V. Berlev¹, A.F. Urmancheeva^{1,2}, E.N. Imyanitov¹, T.V. Gorodnova¹, S.V. Kondratiev¹, K.D. Guseinov¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg

Objective of the Paper: To describe a clinical case of the rare c.5286T>G (p.Y1762X) mutation in the *BRCA2* gene in a patient with stage IIIc ovarian cancer.

Key Points: We have followed up a female patient with recurrent ovarian cancer. Since her disease had a favorable course (no signs of carcinomatosis or elevated tumor marker levels, long recurrence-free periods, and a positive response to platinum-based therapy), this patient qualified as a candidate for next generation sequencing (NGS) of the coding regions of the *BRCA1* and *BRCA2* genes. NGS revealed the c.5286T>G (p.Y1762X) mutation in the *BRCA2* gene. At present the patient has no signs of tumor progression, as assessed by instrumental investigation.

Conclusion: The indications for molecular genetic testing in cancer patients should be expanded, to identify hereditary cases and significantly change treatment strategies. Healthy relatives of such patients should also undergo testing. If this mutation is found in the patient's relatives, a cancer prevention and early diagnosis plan can be developed for them.

Keywords: ovarian cancer, mutations, *BRCA2* gene.

For reference: Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Imyanitov E.N., Gorodnova T.V., Kondratiev S.V., Guseinov K.D. The Clinical Course of Ovarian Cancer in a Patient with the Rare c.5286T>G (p.Y1762X) Mutation in the *BRCA2* Gene. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 47–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-43-46

В настоящее время принято выделять спорадический и наследственный рак яичника (РЯ). Наследственные опухолевые синдромы — это группа заболеваний,

проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к заболеванию — мутации [1].

Берлев Игорь Викторович — д. м. н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: iberlev@gmail.com
Городнова Татьяна Васильевна — к. м. н., научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: t.gorodnova@mail.ru
Гусейнов Константин Джамильевич — к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: 9446312@gmail.com
(Окончание на с. 44.)

Семейный наследственный РЯ — результат мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*. Каждая седьмая больная РЯ в России имеет наследственную повторяющуюся мутацию в генах *BRCA1/2*, при этом инсерция нуклеотида С в позиции 5382 гена *BRCA1* (5382insC) составляет до 90% всех мутаций гена *BRCA1* [2].

Мутационный статус генов *BRCA1* и *BRCA2* у больных с семейным РЯ неоднократно подвергался анализу посредством секвенирования всех кодирующих участков. Исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге и Томске, показали, что мутации, не относящиеся к категории повторяющихся, встречаются в России значительно реже, чем странах Европы и в Северной Америке [3–8]. Тем не менее стремительное упрощение и удешевление технологий ДНК-анализа позволяет предположить, что в недалеком будущем полное секвенирование генов *BRCA1* и *BRCA2* станет настолько доступным, что будет применяться даже в случаях относительно низкой вероятности обнаружения генного дефекта [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЬНОЙ Т. М., 67 ЛЕТ

Из анамнеза. В 2011 г. при профилактическом осмотре по месту жительства у пациентки заподозрено наличие опухолей яичников. При эхографическом обследовании в малом тазу визуализировались солидные образования, исходящие из яичников, размерами 45 × 37 мм справа и 54 × 43 мм слева. Уровень СА-125 — 174 Ед/мл. Рост больной — 172 см, вес — 88 кг. Менструации с 14 лет, менопауза с 48 лет. Беременностей — 5, родов — 2, аборт — 3. Гинекологическими заболеваниями не страдала.

Сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь II степени. Хронический смешанный (поверхностный атрофический) гастрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь, конкремент левой почки. Кисты правой почки. Желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии (1996). Варикозная болезнь вен нижних конечностей, флебэктомия справа (1992). Наследственный онкологический анамнез отрицательный.

Больная госпитализирована в гинекологическое отделение городского онкологического диспансера, где ей выполнены лапаротомия, гистерэктомия, аднексэктомия, оментэктомия, удаление узла на брюшине в области передней брюшной стенки. Гистологическое заключение — серозная цистаденокарцинома одного из яичников, большой сальник без метастазов, эндометрий индифферентного типа, узел с брюшины с клетками серозной аденокарциномы. Выставлен диагноз: РЯ IIIС (pT3cNxM0).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Назначены 6 циклов химиотерапии по схеме РС: паклитаксел в дозе 175 мг/м²/сут внутривенно, карбоплатин в дозе АУС 6 внутривенно; интервал — 21 день (последний цикл проведен 16.11.2011 г.). К моменту завершения адьювантной химиотерапии уровень СА-125 снизился до 8,2 Ед/мл.

Далее пациентка наблюдалась по месту жительства. С июля 2013 г. зафиксирован рост концентрации онко-

маркера СА-125 с 35,8 Ед/мл 16.07.2013 г. до 127 Ед/мл 17.09.2013 г. В октябре 2013 г. больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для дообследования и определения тактики лечения.

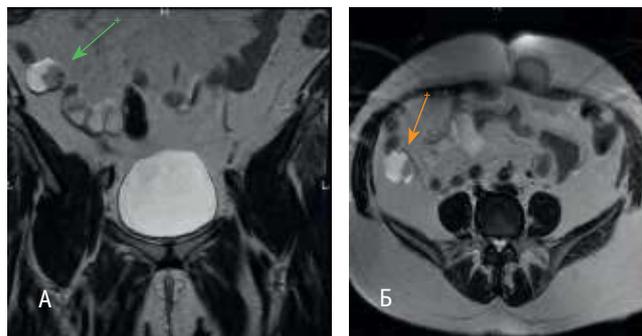
Объективно: слизистая культи влагалища не изменена. В правой паховой области пальпировалась эластичное образование размерами до 2 см, безболезненное при пальпации, не связанное с кожей. При ректовагинальном осмотре узловые образования и инфильтраты в малом тазу не определялись. Уровень маркера СА-125 составил 134 Ед/мл.

КТ органов грудной и брюшной полости объемные патологические образования не выявило. При МРТ (01.10.2013 г.) органов малого таза в правой подвздошной области на уровне гребня правой подвздошной кости выявлен узел солидной структуры с четкими неровными контурами размерами 28 × 37 × 30 мм (рис. 1). Накопление контрастного вещества неоднородное. В правой паховой области визуализировались узлы размерами от 7 × 7 мм до 14 × 16 мм, активно накапливавшие контрастный препарат.

При молекулярно-генетическом тестировании повторяющиеся мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG) и *BRCA2* (6174 delT) у пациентки не найдены. Тест выполнен при помощи аллель-специфической ПЦР. Поставлен диагноз: РЯ IIIС (pT3cNxM0). Состояние после хирургического лечения и химиотерапии (6 циклов по схеме РС в 2011 г.). Рецидив в малом тазу. Метастаз в правые паховые лимфатические узлы.

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза пациентки Т. М. от 01.10.2013 г.

А — Cor T2-взвешенное изображение TSE в корональной плоскости (TR — 4860, TE — 104, FOV — 30 × 30 см, MTX — 384 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел; Б — Ax T2- взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 3740, TE — 104, FOV — 34 × 34 см, MTX — 320 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел. *Здесь и далее в статье фото авторов*



Имянитов Евгений Наумович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spbstu.ru

Кондратьев Сергей Валерьевич — к. м. н., сотрудник отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: ser-kondratev@yandex.ru

Урманчеева Адилия Феттеховна — д. м. н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: adaurm@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 43.)

В декабре 2013 г. больная госпитализирована в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для хирургического лечения.

При ревизии во время лапаротомии (06.10.2013 г.) обнаружена картина мелкоузловатого канцероматоза в малом тазу; в правой подвздошной области, на брюшине (в области культи правой воронкотазовой связки) — солидный узел размерами около 40 мм с явлениями распада. Произведена циторедуктивная операция: удаление рецидивного узла, перитонэктомия, правосторонняя паховая лимфаденэктомия. С учетом оптимального объема циторедукции выполнена интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия цисплатином в дозе 100 мг/м², уровень гипертермии — 41–43°C, объемная скорость — 1200 мл/мин, время — 60 мин. Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде зафиксированы тошнота I степени, лейкопения I степени.

Гистологическое заключение: в 8 фрагментах брюшины, в 2 паховых лимфатических узлах метастазы серозной аденокарциномы яичников. Системная химиотерапия не проводилась.

В последующем пациентка наблюдалась по месту жительства. Признаки прогрессирования опухолевого процесса по результатам инструментального обследования (КТ, МРТ) не определялись. Анализ динамики уровня опухолевого маркера СА-125 эскалацию выше референтных значений не фиксировал (рис. 2).

В сентябре 2016 г. больная обратилась для определения дальнейшей тактики лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. МРТ малого таза (19.09.2016 г.) показала в левой подвздошной области рецидивный узел размерами 24 × 26 × 35 мм, тесно прилежавший к брюшине, с признаками инвазии стенок прилежащего отдела сигмовидной кишки. На постконтрастных изображениях отмечалось активное гетерогенное накопление парамагнетика данным узлом. На фоне послеоперационных и рубцовых изменений культи влагалища без особенностей (рис. 3).

Признаков канцероматоза и отдаленного метастазирования в брюшной полости и грудной клетке по данным КТ не было. При проведении диагностической колоноскопии на расстоянии 25–26 см от ануса определялось сдавление кишки извне плотным образованием, суживавшим просвет до 13–15 мм.

Больная госпитализирована для хирургического лечения. При ревизии органов брюшной полости и малого таза при лапаротомии 05.10.2016 г.: в брюшной полости, малом тазу канцероматоза нет. В брыжейке сигмовидной кишки найден солидный узел размером около 40 мм, инвазивный

Рис. 2. Динамика уровня СА-125 за период наблюдения (2011–2017 гг.)

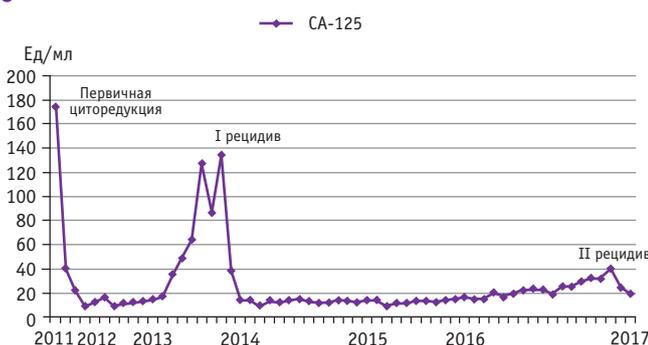
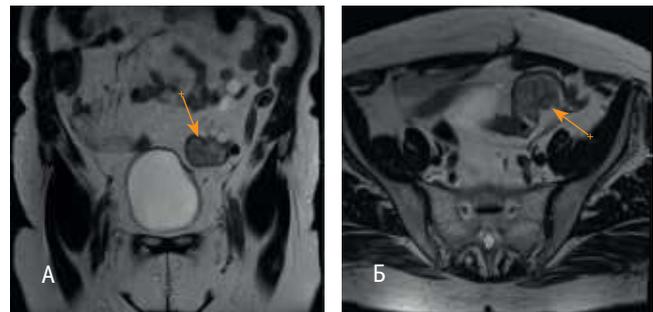


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза пациентки Т. М. от 19.09.2016 г.

А — Cor T2-взвешенное изображение TSE в коронарной плоскости (TR — 4860, TE — 104, FOV — 30 × 30 см, MTX — 384 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел; Б — Ax T2-взвешенное изображение TSE в аксиальной плоскости (TR — 3740, TE — 104, FOV — 34 × 34 см, MTX — 320 × 224, ST — 4 мм), стрелкой обозначен рецидивный узел



ший стенку кишки. Произведена внутрибрюшная резекция сигмовидной кишки. По данным гистологического заключения и иммуногистохимического типирования № 349816: High grade серозная карцинома яичников (WT1, ER, CK7, p53, PAX8 — позитивные; CK20, Pr — негативные). Рецидив в малом тазу с инвазией в стенку сигмовидной кишки, регионарные лимфатические узлы без метастазов. Края резекции сигмовидной кишки негативные.

С учетом благоприятного течения заболевания (отсутствие признаков канцероматоза и эскалации уровня опухолевого маркера, длительные безрецидивные промежутки, ответ на платиновую терапию) сформированы показания к расширенному молекулярному тесту — высокопроизводительному секвенированию (Next Generation Sequencing) кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*. В результате секвенирования выявлена мутация в гене *BRCA2* с.5286T>G (p.Y1762X).

В последующем пациентка получила 6 циклов химиотерапии по схеме PC (паклитаксел в дозе 175 мг/м² внутривенно, карбоплатин в дозе AUC 6 внутривенно с интервалом 21 день). В настоящее время признаки прогрессирования опухолевого процесса, по данным инструментального обследования, не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные работы указывают на яркие клинические особенности наследственного РЯ [9–16]. В исследованиях J. Boyd и соавт. [10], I. Cass и соавт. [11], D.S. Tap и соавт. [12] убедительно продемонстрирована лучшая выживаемость пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ в сравнении с женщинами со спорадическим. Опухолевые клетки с нарушенной функцией генов *BRCA1/2* не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют повышенную чувствительностью к различным ДНК-повреждающим агентам. Ранее в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в нескольких исследованиях доказана высокая эффективность ДНК-повреждающего препарата цисплатина у больных РЯ — носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* [17, 18].

В статье представлено описание лечения больной РЯ с редкой мутацией в гене *BRCA2* с.5286T>G (р.Υ1762X) с анализом отдаленных результатов. Обращает на себя внимание, что у пациентки отсутствовали клинические признаки наследственного РЯ: заболевание манифестировало в 67 лет, случаев рака молочной железы или РЯ у родственников не было. При молекулярно-генетическом тестировании повторяющиеся мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG) и *BRCA2* (6174 delT) у пациентки не обнаружены.

При анализе отдаленных результатов лечения обращал на себя внимание продолжительный бесплатиновый период: первый составил 48 месяцев, второй — 88,8 месяца. Это и послужило показанием к расширенному молекулярно-генетическому тесту. Мутация с.5286T>G (р.Υ1762X) была описана А.Ж. Willems и соавт. (2008) у больного раком предстательной железы [19]. Однако в настоящее время не доста-

точно данных о клинической значимости мутации с.5286T>G (р.Υ1762X) в гене *BRCA2* у больных РЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе сформулированы два важных прикладных аспекта. Во-первых, необходимо расширение показаний к молекулярно-генетическому тестированию у онкологических больных с целью установления наследственного характера заболевания, что может заметно изменить тактику лечения. Второй аспект — тестирование здоровых родственников пациентки; в случае подтверждения мутации организуется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологического заболевания.

Работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111.

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практ. онкология*. 2014; 11(2): 102–9. [Имянитов Е.Н. Skrining dlya lits s nasledstvennoi predispozitsionnost'yu k raku. *Prakt. onkologiya*. 2014; 11(2): 102–9. (in Russian)]
- Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomarova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V. et al. High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1): 5. DOI: 10.1186/1897-4287-7-5
- Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the *BRCA1* gene in ovarian cancer families from Russia. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60(5): 1239–42.
- Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B. et al. Prevalence of widespread *BRCA1* gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41(3): 318–22.
- Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G. et al. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2010; 298(2): 258–63. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.013
- Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Garkavtseva R.F., Ginter E.K. et al. High incidence of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes in ovarian cancer. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007; 144(1): 83–5.
- Tereschenko I.V., Basham V.M., Ponder B.A., Pharoah P.D. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Russian familial breast cancer. *Hum. Mutat.* 2002; 19(2): 184–7.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практ. онкология*. 2010; 11(4): 258–66. [Имянитов Е.Н. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy. *Prakt. onkologiya*. 2010; 11(4): 258–66. (in Russian)]
- Pal T., Permuth-Wey J., Kapoor R., Cantor A., Sutphen R. Improved survival in *BRCA2* carriers with ovarian cancer. *Fam. Cancer*. 2007; 6(12): 113–19. DOI: 10.1007/s10689-006-9112-x
- Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000; 283(17): 2260–5.
- Cass I., Baldwin R.L., Varkey T., Moslehi R., Narod S.A., Karlan B.Y. Improved survival in women with *BRCA*-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(9): 2187–95. DOI: 10.1002/cncr.11310
- Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K., Bancroft E., Eeles R., Shanley S. et al. “*BRCAness*” syndrome in ovarian cancer: a case — control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(34): 5530–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1703
- Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of *BRCA1/2* mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(1): 20–5. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.6905
- Yang D., Khan S., Sun Y., Hess K., Shmulevich I., Sood A.K. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011; 306(14): 1557–65. DOI: 10.1001/jama.2011.1456
- Hyman D.M., Zhou Q., Iasonos A., Grisham R.N., Arnold A.G., Phillips M.F. et al. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012; 118(15): 3703–9. DOI: 10.1002/cncr.26655
- Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y. et al. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012; 307(4): 382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Aleksakhina S.N. et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA* mutation. *Cancer Lett.* 2015; 369(2): 363–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.028
- Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., Zhabina A.S., Gorodnova T.V., Komarov Y.I. et al. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line *BRCA1* mutation. *Med. Oncol.* 2014; 31(10): 199–201. DOI: 10.1007/s12032-014-0199-x
- Willems A.J., Dawson S.J., Samarantunga H., De Luca A., Antill Y.C., Hopper J.L. et al. Loss of heterozygosity at the *BRCA2* locus detected by multiplex ligation-dependent probe amplification is common in prostate cancers from men with a germline *BRCA2* mutation. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(10): 2953–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5237

Синдром поликистоза яичников и менопауза

Я.Г. Наделяева, Л.В. Сутурина

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск



Обзор

Цель обзора: анализ имеющихся данных об особенностях менопаузы при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ) и о современных подходах к диагностике СПКЯ в пери- и постменопаузе.

Основные положения. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов PubMed, EMBASE, анализировались литературные источники за период 1992–2018 гг.

Диагностика СПКЯ в пери- и постменопаузе основана на истории менструальной дисфункции, наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте и его персистенции в постменопаузе. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного признака, однако ценность его мала из-за возрастных изменений овариальной морфологии. При проявлениях гиперандрогенизма, впервые возникших в постменопаузе, выраженной или прогрессирующей гиперандрогении необходимо исключать андроген-продуцирующие опухоли или овариальный гипертекоз. Пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск менопаузального метаболического синдрома и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Современные рекомендации по диагностике СПКЯ в постменопаузе предполагают оценку анамнестических данных о нарушениях менструальной функции, зарегистрированном ранее гиперандрогенизме и изменениях овариальной морфологии. Диагностика и мониторинг гиперандрогенизма в постменопаузе требуют использования современных лабораторных методов и наличия разработанных возрастных нормативов с учетом этнической принадлежности пациенток. Повышенный риск метаболических и сердечно-сосудистых осложнений СПКЯ в постменопаузе определяет необходимость тщательного мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: синдром поликистоза яичников, гиперандрогенизм, менопауза, метаболический синдром.

Для цитирования: Наделяева Я.Г., Сутурина Л.В. Синдром поликистоза яичников и менопауза // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 47–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50

Polycystic Ovary Syndrome and Menopause

Ya.G. Nadelyaeva, L.V. Suturina

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk



Review

Objective of the Review: To analyze available data on menopause in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and modern approaches to the diagnosis of PCOS in peri- and postmenopausal women.

Key Points: A search of the literature was conducted using the PubMed and EMBASE databases for the period between 1992 and 2018.

The diagnosis of PCOS in peri- and postmenopausal women is based on a history of menstrual dysfunction and hyperandrogenism during reproductive age, and its persistence after menopause. A polycystic ovarian pattern is considered an additional indicator, but its diagnostic value is low because of age-related changes in ovarian morphology. In women experiencing the onset of hyperandrogenism after menopause and in those with significant or worsening hyperandrogenemia, androgen-secreting tumors and ovarian hyperthecosis should be ruled out. Patients with PCOS are at a higher risk for menopausal metabolic syndrome and later cardiovascular complications.

Conclusion: Current guidelines on the diagnosis of PCOS after menopause focus on the assessment of medical history data on menstrual disorders, previously diagnosed hyperandrogenism, and changes in ovarian morphology. The diagnosis and monitoring of hyperandrogenism in postmenopausal women requires modern laboratory methods and age-specific normal values for various ethnic groups. The elevated risk of metabolic and cardiovascular disorders in postmenopausal patients with PCOS necessitates close monitoring and timely treatment of any abnormalities detected.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, menopause, metabolic syndrome.

For reference: Nadelyaeva Ya.G., Suturina L.V. Polycystic Ovary Syndrome and Menopause. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 47–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-47-50

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) — это одна из наиболее распространенных эндокринопатий, которая в репродуктивном возрасте встречается у 4–21% женщин и является самой частой формой гиперандрогенизма [1, 2]. Клинические проявления СПКЯ многообразны, и большинство из них сопровождают женщину на протяжении всей ее жизни, варьируя в зависимости от возрастных, этнических, конституциональных и прочих факторов. В связи с ростом средней продолжительности жизни современные женщины достаточно длительный период проводят в пери- и постменопаузе, что определяет необходимость мониторинга клинических проявлений СПКЯ, его отдаленных

осложнений, а также особенностей возникновения и течения ассоциированных с возрастом заболеваний при данной эндокринопатии [3–6].

В репродуктивном возрасте диагностика СПКЯ основана на оценке менструальной, овуляторной функции, регистрации клинического и лабораторного гиперандрогенизма, а также ультразвукографических признаков поликистоза яичников. В соответствии с критериями Национального института здоровья США, для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие олигоановуляции, гиперандрогенизма и/или гирсутизма. Данный подход позволяет диагностировать так называемый «классический» СПКЯ [7].

Наделяева Яна Геннадьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16. E-mail: ianadoc@mail.ru

Сутурина Лариса Викторовна — д. м. н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16. E-mail: Lsuturina@mail.ru

В настоящее время для постановки диагноза СПКЯ предпочтительно использовать согласованные критерии American Society for Reproductive Medicine/European Society of Human Reproduction and Embryology (2003), которые предполагают наличие любых двух из трех признаков: олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по УЗИ [8]. Современные подходы к диагностике включают также определение в каждом конкретном случае клинического фенотипа СПКЯ, что в значительной степени влияет на тактику ведения пациентки и прогноз осложнений [9, 10].

В 2013 г. комитет экспертов Endocrine Society сформулировал предложения по определению СПКЯ в постменопаузе [11] (табл.). Рекомендации Endocrine Society базируются в основном на истории менструальной дисфункции и наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного признака, однако использование его маловероятно из-за возрастных изменений овариальной морфологии.

Необходимым условием диагностического процесса является исключение всех заболеваний и состояний, имеющих сходную симптоматику [11]. В международных, основанных на доказательствах рекомендациях по СПКЯ, опубликованных в 2018 г., поликистозная морфология яичников, наряду с нарушениями менструального цикла и гиперандрогенизмом, рассматривается как возможный критерий СПКЯ в постменопаузе, но также только в историческом контексте [12].

В целом необходимо отметить, что диагностика СПКЯ в пери- и постменопаузе затруднена. С одной стороны, у многих пациенток с СПКЯ с возрастом отмечаются нормализация менструального цикла, уменьшение объема яичников и количества в них фолликулов [13–15]. В то же время, несмотря на общую возрастную тенденцию к снижению уровней циркулирующих андрогенов, у женщин с СПКЯ в период пери- и постменопаузы могут сохраняться их повышенные уровни относительно таковых у сверстниц, не имеющих СПКЯ [16].

В клинической практике диагностика гиперандрогенемии у женщин старшего возраста затруднена из-за недостатка данных о нормальных уровнях андрогенов в период менопаузального перехода [17, 18]. Наиболее информативным является рост содержания свободного тестостерона. Дегидроэпиандростерон-сульфат и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Оптимальным считается исследование

концентрации общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS), а также радиоиммунологическое исследование с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией [8, 9, 11, 19].

Наряду с использованием данных анамнеза, свидетельствующих о наличии ранее олигоменореи и гиперандрогенизма, рекомендуется принимать во внимание информацию о бесплодии и результатах гистологического исследования, полученную в ходе проведения диагностического обследования или оперативного лечения [20]. Некоторые эксперты предлагают в качестве дополнительного критерия диагностики СПКЯ после менопаузы, наряду с историей овариальной дисфункции и гиперандрогенизмом, использовать показатель инсулинорезистентности — индекс HOMA (Homeostatic Model Assessment) [21].

Необходимость оценки клинического фенотипа СПКЯ была подчеркнута на заседании группы экспертов Национального института здоровья США в декабре 2012 [10]. Однако у женщин пери- и постменопаузального возраста корректное определение клинического фенотипа не всегда возможно. Так, показано, что клинические проявления классического фенотипа СПКЯ нивелируются с наступлением менопаузы [22]. Существенным ограничением использования универсальных клинических критериев СПКЯ для женщин в возрасте пери-/постменопаузы является отсутствие дифференцированных диагностических подходов с учетом расы и этнической принадлежности пациенток.

Наступление менопаузы при СПКЯ имеет свои особенности, хотя многие аспекты этого процесса изучены недостаточно. Из-за хронической олигоановуляции и частого применения гормональной контрацепции с лечебной целью у пациенток с СПКЯ сложно определять стадию старения репродуктивной системы в соответствии с современными критериями (STRAW) [23].

Средний возраст наступления естественной менопаузы у женщин в экономически развитых странах составляет 48–52 г. Эпидемиологические данные относительно возраста менопаузы при СПКЯ противоречивы: ряд авторов предоставляют сведения о том, у женщин с СПКЯ менопауза регистрируется в среднем на 2–5 лет позже, чем в популяции, а в других исследованиях, напротив, отмечается более ранняя менопауза при СПКЯ. Имеются данные и об этнических особенностях менопаузы в целом и при СПКЯ в частности [24–28].

Таблица 1

Критерии диагностики синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) у женщин в постменопаузе

Параметры	Endocrine Society (2013) [11]	International evidence-based guideline (2018) [12]
Критерии	Клинический или биохимический гиперандрогенизм, продолжительная олигоменорея, диагностированные на основе хорошо документированной длительной медицинской истории	В пери-/постменопаузе: продолжающиеся проявления гиперандрогенизма могут рассматриваться как признак персистирующего СПКЯ в постменопаузе. В анамнезе: ранее диагностированный СПКЯ, длительная история нарушений менструального цикла и гиперандрогенизма и/или поликистоза яичников в репродуктивном возрасте
Ограничения	Необходимы два из двух критериев	–
Особые замечания	Исключение другой этиологии	Необходимость исключения андроген-продуцирующих опухолей или овариального гипертекоза при проявлениях гиперандрогенизма, впервые возникших в постменопаузе, при выраженном или прогрессирующем гиперандрогенизме

Самыми распространенными менопаузальными проявлениями являются вазомоторные симптомы, которые встречаются у большинства женщин и существенно влияют на качество жизни. Известно, что частота и степень выраженности приливов жара у женщин с СПКЯ значительно меньше, чем в женской популяции соответствующего возраста в целом [6, 29, 30]. С другой стороны, при СПКЯ существуют все условия для развития менопаузального метаболического синдрома и повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. Абдоминальное ожирение, которое часто наблюдается при СПКЯ уже в репродуктивном возрасте, становится важным маркером метаболического синдрома и связано с резистентностью к инсулину, АГ, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [31, 32].

С наступлением менопаузы у женщин секреция андрогенов уменьшается, однако при СПКЯ характерно замедленное снижение продукции как овариальных, так и надпочечниковых андрогенов [33, 34]. При этом эпидемиологические данные свидетельствуют об ассоциации гиперандрогенизма и овуляторной дисфункции с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [35–37]. Кроме того, еще в молодом возрасте у женщин с СПКЯ развивается эндотелиальная дисфункция, особенно значимая при инсулинорезистентности и абдоминальном ожирении, что является важным механизмом реализации риска сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте [38, 39].

В то же время частота фатальных сердечно-сосудистых событий у этих пациенток в период постменопаузы не увеличена. Результаты исследований свидетельствуют о том, что,

несмотря на повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанная с ними смертность женщин в постменопаузе с СПКЯ сопоставима с таковой в когорте без СПКЯ [40]. Тем не менее прогнозирование и профилактика отдаленных осложнений СПКЯ являются неотъемлемой частью современной стратегии ведения таких пациенток в постменопаузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) в пери-/постменопаузе основана на истории менструальной дисфункции, наличии гиперандрогенизма в репродуктивном возрасте и его персистенции в пери-/постменопаузе. Поликистозная структура яичников рассматривается в качестве дополнительного диагностического признака, однако ценность его мала из-за возрастных изменений овариальной морфологии.

Диагностика и мониторинг гиперандрогенизма в постменопаузе требуют использования современных лабораторных методов и разработанных возрастных нормативов с учетом этнической принадлежности пациенток. При проявлениях гиперандрогении, впервые возникших в постменопаузе, выраженном или прогрессирующем гиперандрогенизме необходимо исключать андроген-продуцирующие опухоли или овариальный гипертекоз.

Пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск менопаузального метаболического синдрома и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, что определяет необходимость тщательного мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(1): 2–6. DOI: 10.1210/jc.2005-1457
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakka S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Welt C.K., Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4629–38. DOI: 10.1210/jc.2013-2375
- Franks S., Berga S.L. Does PCOS have developmental origins? *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 2–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.029
- Brown Z.A., Louwers Y.V., Fong S.L., Valkenburg O., Birnie E., de Jong F.H. et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil. Steril.* 2011; 96(5): 1259–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J., Haseltine F., Haseltine G., eds. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford: Blackwell Scientific; 1992: 377–84.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19(1): 41–7.
- Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 2009; 91(2): 456–88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
- Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012. <https://prevention-archive.od.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf> (дата обращения — 12.08.2018).
- Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2018; 33(9): 1602–18. DOI: 10.1093/humrep/dey256
- Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum. Reprod.* 2000; 15(1): 24–8.
- Elting M.W., Kwee J., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil. Steril.* 2003; 79(5): 1154–60.
- Alsamarai S., Adams J.M., Murphy M.K., Post M.D., Hayden D.L., Hall J.E. et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(12): 4961–70. DOI: 10.1210/jc.2009-0839
- Pinola P., Piltonen T.T., Puurunen J., Vanky E., Sundstrom-Poromaa I., Stener-Victorin E. et al. Androgen profile through life in women with polycystic ovary syndrome: a Nordic multicenter collaboration study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(9): 3400–7. DOI: 10.1210/jc.2015-2123
- Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(2): 405–13. DOI: 10.1210/jc.2006-1864
- Rosner W., Vesper H.; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(10): 4542–8. DOI: 10.1210/jc.2010-1314

19. Stanczyk F.Z. *Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria.* *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20(2): 177–91. DOI: 10.1016/j.beem.2006.03.007
20. Shah D., Bansal S. *Polycystic ovaries — beyond menopause.* *Climacteric.* 2014; 17(2): 109–15. DOI: 10.3109/13697137.2013.828687
21. Gabrielli L., de Almeida Mda C., Aquino E.M. *Proposed criteria for the identification of polycystic ovary syndrome following menopause: an ancillary study of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil).* *Maturitas.* 2015; 81(3): 398–405. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.04.013
22. Brown Z.A., Louwers Y.V., Fong S.L., Valkenburg O., Birnie E., de Jong F.H. et al. *The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging.* *Fertil. Steril.* 2011; 96(5): 1259–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.002
23. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. et al. *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging.* *Menopause.* 2012; 19(4): 387–95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
24. Tom S.E., Mishra G.D. *A life course approach to reproductive aging.* In: Dvornik V., ed. *Current topics in menopause.* Bentham Science Publishers Ltd.; 2013: 3–19.
25. Minoee S., Ramezani Tehrani F., Rahmati M., Mansournia M.A., Azizi F. *Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome.* *Climacteric.* 2018; 21(1): 29–34. DOI: 10.1080/13697137.2017.1392501
26. Tehrani F.R., Solaymani-Dodaran M., Hedayati M., Azizi F. *Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging?* *Hum. Reprod.* 2010; 25(7): 1775–81. DOI: 10.1093/humrep/deq088
27. Paramsothy P., Harlow S.D., Elliott M.R., Yosef M., Lisabeth L.D., Greendale G.A. et al. *Influence of race/ethnicity, body mass index, and proximity of menopause on menstrual cycle patterns in the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation.* *Menopause.* 2015; 22(2): 159–65. DOI: 10.1097/GME.0000000000000293
28. Sun X., Luo M., Ma M., Tang R., Wang Y., Liu G. et al. *Ovarian aging: an ongoing prospective community-based cohort study in middle-aged Chinese women.* *Climacteric.* 2018; 21(4): 404–10. DOI: 10.1080/13697137.2018.1458833
29. Freeman E.W., Sherif K. *Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review.* *Climacteric.* 2007; 10(3): 197–214. DOI: 10.1080/13697130601181486
30. Schmidt J., Brännström M., Landin-Wilhelmsen K., Dahlgren E. *Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(7): 2178–85. DOI: 10.1210/jc.2010-2959
31. Krentz A.J., von Mühlen D., Barrett-Connor E. *Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose effect association with prevalent cardiovascular disease.* *Menopause.* 2007; 14: 284–92. DOI: 10.1097/GME.0b013e31802cc7ab
32. Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J. *Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(6): 618–37. DOI: 10.1093/humupd/dms030
33. Markopoulos M.C., Rizos D., Valsamakis G., Deligeorgiou E., Grigoriou O., Chrousos G.P. et al. *Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(3): 623–31. DOI: 10.1210/jc.2010-0130
34. Puurunen J., Piltonen T., Jaakkola P., Ruokonen A., Morin-Papunen L., Tapanainen J.S. *Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(6): 1973–8. DOI: 10.1210/jc.2008-2583
35. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Azziz R., Stanczyk F.Z., Sopko G., Braunstein G.D. et al. *Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health — National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(4): 1276–84. DOI: 10.1210/jc.2007-0425
36. O'Reilly M.W., Taylor A.E., Crabtree N.J., Hughes B.A., Capper F., Crowley R.K. et al. *Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(3): 1027–36. DOI: 10.1210/jc.2013-3399
37. Carmina E., Campagna A.M., Lobo R.A. *Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors.* *Hum. Reprod.* 2013; 28(8): 2245–52. DOI: 10.1093/humrep/det119
38. Kelly C.J., Speirs A., Gould G.W., Petrie J.R., Lyall H., Connell J.M. *Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 742–6. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8199
39. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Piperi C., Protogerou A., Katsikis I., Paterakis T. et al. *Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome.* *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36(10): 691–7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01712.x
40. Merz C.N., Shaw L.J., Azziz R., Stanczyk F.Z., Sopko G., Braunstein G.D. et al. *Cardiovascular disease and 10-year mortality in postmenopausal women with clinical features of polycystic ovary syndrome.* *J. Womens Health (Larchmt).* 2016; 25(9): 875–81. DOI: 10.1089/jwh.2015.5441 

Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь?

М.Р. Кузнецов^{1, 2}, О.В. Папышева²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

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



Обзор



Review

Цель обзора: представить основные современные данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на артериальные и венозные сосудистые события.

Основные положения. В статье обсуждаются возможные сосудистые риски при назначении МГТ: риски ишемической болезни сердца, атеросклероза, венозных и артериальных тромбозов. Важными представляются время назначения, способ введения и выбор препарата для МГТ на основе входящих в его состав эстрогена и гестагена.

Заключение. При правильном выборе возраста начала проведения, способа применения и состава препарата положительные свойства МГТ способствуют снижению риска сердечно-сосудистых событий. Назначение МГТ в более раннем возрасте позволяет добиться максимального эффекта и свести к минимуму возможные осложнения. Необходим правильный подход к выбору препаратов для МГТ, учитывая пути введения и составляющих компонентов. С точки зрения сердечно-сосудистых рисков для МГТ оптимальны пероральные препараты с аналогами естественных половых гормонов. Наиболее предпочтительным эстрогеном является эстрадиол, а гестагеном — дидрогестерон, показавший себя положительно как при венозной, так и при артериальной патологии.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, эстроген, прогестаген, дидрогестерон, хроническая венозная недостаточность, атеросклероз, сахарный диабет.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Папышева О.В. Менопаузальная гормональная терапия и сосудистые события: какова взаимосвязь? // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-51-55

Menopausal Hormone Therapy and Vascular Events: What is their Relationship?

M.R. Kuznetsov^{1, 2}, O.V. Papysheva²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow

² N.E. Bauman City Clinical Hospital No.29, Moscow City Department of Health

Objective of the Review: To present the basic current information about the effects of menopausal hormone therapy (MHT) on arterial and venous vascular events.

Key Points: The article describes possible vascular risks associated with MHT, including the risk of ischemic heart disease, atherosclerosis, and arterial and venous thrombosis. The following aspects of MHT are viewed as important: the time and mode of administration and the choice of preparation, with regard to its composition (estrogen and gestagen components).

Conclusion: When the age of initiation, treatment regimen, and the composition of preparation are chosen correctly, the positive properties of MHT reduce the risk of cardiovascular events. Administering MHT at an earlier age makes it possible to achieve maximum effectiveness and to minimize potential complications. The right approach to choosing MHT preparations with their modes of administration and composition taken into consideration is required. In terms of cardiovascular risks, optimal MHT preparations are oral medications containing analogs of natural sex hormones. The most preferable estrogen is estradiol, and the best gestagen is dydrogesterone, which has proven beneficial in patients with either venous or arterial abnormalities.

Keywords: menopausal hormone therapy, estrogen, progestagen, dydrogesterone, chronic venous insufficiency, atherosclerosis, diabetes mellitus.

For reference: Kuznetsov M.R., Papysheva O.V. Menopausal Hormone Therapy and Vascular Events: What is their Relationship? Doctor.Ru. 2018; 10(154): 51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-51-55

Под сердечно-сосудистыми событиями (cardiovascular events) в настоящее время понимают любое коронарное или цереброваскулярное событие: инсульт, острую ишемию миокарда, венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) или острый тромбоз периферических артерий.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе.

Меры первичной профилактики, эффективные у мужчин, а именно прием ацетилсалициловой кислоты и статинов, у женщин оказываются неэффективными и существенно не снижают риск развития ИБС и инфаркта миокарда [1].

Именно поэтому в случаях, когда у женщин после естественной или хирургической менопаузы возникает дефицит половых гормонов, приводящий к ослаблению функции эндотелия, становится актуальным восстановление их содер-

Кузнецов Максим Робертович — профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; руководитель сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ; профессор РАН, д. м. н., профессор. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: mrkuznetsov@mail.ru

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

жания посредством менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [2–4].

В настоящее время многие гинекологи и их пациентки относятся к МГТ позитивно, хотя есть и скептики, утверждающие, что МГТ может приносить не только пользу, которую никто не опровергает, но и вред. В частности, это относится к сосудистым осложнениям, способным возникнуть на фоне приема гормональных препаратов. Некоторые считают, что защитные возможности МГТ в отношении атеросклероза выражены незначительно, особенно если МГТ назначается несвоевременно, более пожилым пациенткам (старше 60 лет), и возможные негативные моменты, в том числе венозные тромбозы, нивелируют пользу от этой терапии [5].

Другие убеждены, что хроническая венозная недостаточность (ХВН), в том числе варикозная болезнь, является противопоказанием для назначения МГТ, поскольку МГТ увеличивает риск венозных тромбозов и возможной тромбоэмболии легочных артерий [6, 7].

В целом и те, и другие суждения можно считать справедливыми, хотя и отчасти, поскольку существует много дополнительных моментов, связанных и с прогрессированием атеросклероза, и с развитием венозных тромбоэмболических осложнений.

Рекомендации Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS) 2016 г. однозначно указывают на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний благодаря положительному влиянию МГТ на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы [1].

Эстрогены, благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и миокарда, положительно влияют на функцию эндотелия, снижая уровни молекул адгезии как сосудистых, так и воспалительных клеток [1], что в целом тормозит развитие атеросклероза. Эстрогены могут оказывать благоприятное локальное и системное воздействие, обусловленное рецептор-опосредованными эффектами, путем взаимодействия с α - и β -эстрогеновыми рецепторами, обнаруженными в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах.

Основные положительные свойства эстрогенов связаны не только с прямым протективным действием на артериальную стенку, но и с тем, что они, как уже было сказано выше, восстанавливают NO-зависимую эндотелиальную функцию, увеличивают продукцию эндотелиальной NO-синтазы, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и высвобождение клетками эндотелия эндотелина 1 — мощнейшего вазоконстриктора, ингибируют кальциевые каналы и стимулируют калий-зависимые каналы и др. [3].

Большинство проведенных исследований посвящены влиянию МГТ на развитие ИБС как наиболее значимого проявления атеросклероза.

Существуют четкие и надежные доказательства того, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы. Исследования Women's Health Initiative (WHI) показали снижение частоты развития ИБС и риска инфаркта миокарда в группе женщин 50–59 лет, получавших эстрогены.

Рандомизированное контролируемое датское исследование, длившееся 10 лет, показало снижение смертности и количества случаев госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности примерно на 50% при раннем начале МГТ [8].

P. Tuomikoski и соавт. (2014) проанализировали данные финского национального регистра за 2002–2009 гг., в который вошли 91 130 женщин в постменопаузе [9]. Длительность МГТ составила от 1 года до 9 лет, женщины были разбиты на две группы — более молодого (до 60 лет) и более старшего (60 лет и старше) возраста, при этом длительность наблюдения — 378 602 пациенто-года. Доказано статистически значимое уменьшение смертности от инфаркта миокарда при назначении МГТ в более раннем возрасте — практически в 2 раза.

S.R. Salpeter и соавт. (2009) опубликовали данные метаанализа, в котором были суммированы результаты 23 рандомизированных клинических исследований. В них участвовали в общей сложности 39 049 женщин в постменопаузе [10], которых разделили на две группы. Первая группа — пациентки до 60 лет, у которых терапия была начата менее чем через 10 лет после наступления менопаузы. Вторая группа — женщины 60 лет и старше, которым лечение назначили позже чем через 10 лет после наступления менопаузы. Метаанализ этих исследований показал значимое снижение частоты инфаркта миокарда и сердечной смерти при назначении МГТ в более раннем возрасте. МГТ за счет эстрогенной составляющей позволяет после наступления менопаузы тормозить атерогенез и увеличить длительность и качество жизни женщины.

Но роль эстрогенов состоит не только в непосредственной защите артериальной стенки, но и в положительном влиянии на липидный обмен, нарушения которого — второй важный фактор риска развития атеросклероза [11].

Холестерин вместе с фосфолипидами является частью всех клеточных мембран. Принципиально выделяют два основных класса липопротеинов: ЛПНП (атерогенный) и ЛПВП (антиатерогенный). ЛПНП взаимодействуют с соответствующими рецепторами на поверхности клеток, проникают внутрь клетки, разрушаются, а холестерин идет на синтез мембран. При избыточном поступлении холестерина в клетки эндотелия и макрофаги, находящиеся под эндотелием, могут образовываться «пенистые» клетки и атеросклеротические бляшки, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Однако 75% рецепторов к ЛПНП находится на поверхности самих гепатоцитов — они не только синтезируют эту атерогенную фракцию, но и элиминируют ее из крови. Эстрогены способны увеличивать количество рецепторов на поверхности гепатоцитов, тем самым снижая уровень ЛПНП в плазме крови и уменьшая риск развития атеросклероза.

Основная роль ЛПВП заключается в захвате холестерина на поверхности клеток, в том числе эндотелия, и транспортировке его в печень, где он идет на синтез желчных кислот [10, 11].

Принципиально важно не просто содержание холестерина, ЛПНП и ЛПВП в крови, а соотношение атерогенной и антиатерогенной фракций, которое рассчитывается в виде коэффициента (индекса) атерогенности (Ка):

$$Ka = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}.$$

В настоящее время борьба с нарушением липидного обмена обычно сводится к назначению препаратов, снижающих уровни ЛПНП. В первую очередь это статины, которые блокируют ключевой фермент биосинтеза холестерина в печени, что, помимо пользы, приносит и определенные осложнения, в частности снижаются и уровни ЛПВП. Возможностей же увеличить их, к сожалению, очень мало [12].

Одна из возможностей заключается в выборе препарата для проведения оптимальной МГТ, поскольку не только эстрогеновый компонент может положительно влиять на липидный спектр, но и гестагеновая составляющая. Так, D. Siegaad и соавт. (2006) в исследовании, в котором приняли участие 193 женщины, показали значимое повышение уровней ЛПВП при проведении МГТ препаратом, содержащим дидрогестерон [13]. Подобный эффект не был получен при применении каких-либо других гестагенов.

Еще необходимо учитывать, что с возрастом повышается инсулинорезистентность, а это ведет к развитию СД 2 типа, который, помимо того, что сам может привести к серьезным осложнениям (микро- и макроангиопатии, ретинопатии, полинейропатии, нефропатии), является важным фактором риска атеросклероза. Эстроген в составе МГТ оказывает благотворное влияние на метаболизм глюкозы и инсулина, снижает резистентность к инсулину [14, 15]. Исследование WHI показало, что у получавших комбинированную МГТ женщин частота СД 2 типа снижается на 21%, а у получавших монотерапию эстрогенами — на 12% [1].

Следует, однако, сказать, что некоторые прогестагены, особенно андрогенные, например норгестрел или медроксипрогестерона ацетат, входящие в состав препарата МГТ, могут нивелировать положительные свойства эстрогена. Прогестагены с остаточными андрогенными эффектами противодействуют повышению уровня холестерина ЛПВП, могут способствовать формированию абдоминального типа ожирения и нарушать толерантность к глюкозе вплоть до развития инсулинорезистентности за счет уменьшения числа инсулиновых рецепторов в жировой и мышечной ткани и увеличения уровня свободных жирных кислот [16].

Согласно Российскому протоколу по менопаузальной терапии, следует отдавать предпочтение средствам МГТ с метаболически нейтральным гестагенным компонентом. В частности, среди гестагенов значительными преимуществами обладают неандрогенные прогестагены (например, дидрогестерон) [8].

Одним из осложнений МГТ принято считать развитие ВТЭО, хотя на самом деле их количество невелико, первичной причиной служит ХВН.

В настоящее время наиболее часто используется международная классификация ХВН CEAP (Clinical — клиническая, Etiological — этиологическая, Anatomical — анатомическая и Pathophysiological — патофизиологическая). На практике, как правило, ограничиваются клиническим разделом этой классификации (*рис.*):

- С0 — отсутствие симптомов болезни вен;
- С1 — телеангиоэктазии и ретикулярные вены;
- С2 — варикозно расширенные вены;
- С3 — отек;

С4 — кожные изменения, обусловленные заболеванием вен (пигментация, венозная экзема, липодерматосклероз);

С5 — кожные изменения, указанные выше, и зажившая язва;

С6 — кожные изменения, указанные выше, и активная язва.

Какие же виды и степени ХВН опасны при назначении МГТ, а какие нет?

В основе механизма тромбообразования в просвете сосудистого русла лежит так называемая триада Вирхова:

- повреждение сосудистой стенки;
- изменение характера тока крови;
- сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования.

Повреждение сосудистой стенки, приводящее к турбулентному характеру кровотока, является основным фактором развития артериального тромбоза.

Еще один фактор формирования венозного тромбоза — замедление тока венозной крови, возникающее при гиподинамии, сердечной недостаточности, нарушении оттока от нижних конечностей, в том числе при ХВН.

Сдвиг состояния гемостаза в сторону тромбообразования, который может быть обусловлен сгущением крови на фоне приема диуретиков или обладающих диуретическим эффектом гестагенов (дроспиренон), также считается ведущим фактором развития венозного тромбоза.

Независимо от имеющихся факторов риска ВТЭО ХВН С0–С1 не представляет опасности в отношении венозных тромбозов и не является противопоказанием для назначения МГТ.

Решение о назначении МГТ желательно принимать при соблюдении определенных условий, снижающих риск развития венозного тромбоза [1, 8]. Одним из условий служит консультативное решение вопроса о необходимости исследования на гены тромбофилии, хирургического вмешательства или назначения ношения компрессионного трикотажа.

Очень важен состав препарата МГТ, т. е. входящие в него эстрогенный и гестагенный компоненты. Сами эстрогены могут увеличивать риск развития венозных тромбозов, особенно это касается этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов. Аналоги натуральных эстрогенов, например, 17β-эстрадиол, наиболее предпочтительны в составе МГТ.

Следующий момент — тип гестагена, входящего в состав препарата МГТ. Поскольку задача гестагена в составе МГТ — только антипролиферативное действие на эндометрий в условиях эстрогеновой стимуляции, оптимально, если гестаген будет обладать высокоселективным действием и не будет влиять на другие виды рецепторов, кроме прогестероновых. Однако не все гестагены оказывают селективное влияние на рецепторы эндометрия, что может приводить к нежелательным последствиям (*табл.*).

Рис. Виды хронической венозной недостаточности по CEAP: А — телеангиоэктазии (С1); Б — варикозные вены (С2); В — отек (С3); Г — пигментация (С4); Д — зажившая венозная язва (С5); Е — открытая венозная язва (С6). Фото автора



Влияние прогестагенов на различные рецепторы

Прогестагены	Прогестагенная активность	Эстрогенная активность	Андрогенная активность	Антиандрогенная активность	Глюкокортикоидная активность	Антиминералокортикоидная активность
Дидрогестерон	+	–	–	±	–	±
Дроспиренон	+	–	–	+	–	+
Прогестерон	+	–	–	±	+	+
Медроксипрогестерона ацетат	+	–	±	–	+	–
Норэтистерон	+	+	+	–	–	–

Как видно из представленных данных [15] и было сказано выше, из наиболее часто применяемых прогестагенов предпочтителен дидрогестерон, поскольку он в отличие от дроспиренона и прогестерона имеет минимальную антиминералокортикоидную активность и не влияет на водно-электролитный обмен, не приводит к выведению жидкости из организма и не способствует сгущению крови (это один из факторов риска развития венозного тромбоза).

В целом дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы с очень высокой афинностью, что способствует профилактике гиперпластических процессов, не увеличивая риск венозных и артериальных тромбозов. С другой стороны, дроспиренон обладает и неселективным действием: в частности, кроме прогестероновых, он связывается с минералокортикоидными рецепторами и др., что увеличивает риск тромбозов [17]. Его можно считать одним из самых тромбогенных гестагенов в гормональной терапии не только за счет выведения жидкости из организма и сгущения крови, но и из-за его способности усиливать агрегацию тромбоцитов [17].

Факторами, влияющими на риск развития ВТЭО, также следует считать длительность проводимой МГТ и ее дозу. Как правило, наибольший риск ВТЭО существует в первый год терапии, в то время как в последующем он значительно снижается и шанс их возникновения становится минимальным [18]. Что касается дозы, то чем она меньше при гормонотерапии, тем меньше и риск ВТЭО. Абсолютными противопоказаниями к применению даже минимальных доз эстрогенов независимо от пути их введения служат только предшествующая идиопатическая или подтвержденная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных сосудов) или недавно перенесенная артериальная тромбоэмболия [19].

Кроме того, риск тромбозов во многом связан с гестагеном и тщательностью оценки рисков назначения препаратов с некоторыми из них. Например, риск венозных тромбозов при назначении дроспиренон-содержащих препаратов повышен в 5–15 раз в зависимости от контингента пациенток [20].

При использовании оптимальных комбинаций эстрогена и гестагена риск венозных тромбозов при своевременном начале терапии, возможно, не увеличивается. Так, в рандомизированном исследовании доказано, что пероральная и трансдермальная терапия эстрадиолом при сочетании с пероральным приемом дидрогестерона одинаково без-

опасна (не повышает вероятность возникновения венозных тромбозов). При этом только пероральная комбинация эстрадиола и дидрогестерона приводила к значимым улучшениям липидного спектра [21, 22].

К тому же именно пероральная МГТ в отличие от трансдермальной предпочтительна с точки зрения улучшения гликемического профиля, что особенно важно для пациенток с СД 2 типа. Более того, согласно новым европейским рекомендациям 2018 года, своевременное начало МГТ может отложить развитие СД 2 типа, который также является существенным независимым фактором риска серьезных сердечно-сосудистых событий [23].

Таким образом, с точки зрения сердечно-сосудистых рисков при отсутствии противопоказаний к МГТ в целом (а они одинаковы для пероральной и трансдермальной МГТ) оптимальны именно пероральные комбинации.

Хотелось бы заключить обзор цитатой из рекомендаций IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ.

- «МГТ должна быть индивидуализирована и адаптирована в зависимости от симптомов и необходимости профилактики, а также персонального и семейного анамнеза.
- Преимущества и риски МГТ в значительной мере зависят от индивидуальных обстоятельств.
- Проведенные в течение последнего десятилетия исследования показали, что риски могут быть минимизированы, а преимущества — максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период.
- Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста и времени, прошедшего после менопаузы» [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и соблюдение мер дополнительной профилактики венозных тромбозов, о которых говорилось выше, позволяют добиться максимального эффекта и свести к минимуму возможные осложнения. И, конечно, необходим правильный подход к выбору того или иного препарата МГТ. Риск венозных тромбозов при пероральной МГТ с дидрогестероном такой же низкий, как и при трансдермальной терапии. В то же время именно пероральные комбинации для МГТ с дидрогестероном предпочтительны с точки зрения комплексного снижения сердечно-сосудистых рисков, что продемонстрировано в рандомизированных исследованиях и метаанализах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166

2. Rosano G.M.C., Vitale C. Window of opportunity for the vascular effect of estrogens: implications for HT. *Menopause management*. 2009; 18(4): 27–9.

3. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué i Figuls M., Bonfill Cosp X. et al. *Hormonal therapy for the prevention*

- of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 10(3): CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
4. Сметник В.П., Ильина Л.М., ред. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации. М.—Ярославль: ООО «ИПК «Литера»; 2010. 221 с. [Smetnik V.P., Il'ina L.M., red. Vedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze: prakticheskie rekomendatsii. M.—Yaroslavl': 000 "IPK "Litera"; 2010. 221 s. (in Russian)]
 5. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Ndumele C.E. et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71(22): 2555–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
 6. Rovinski D., Ramos R.B., Figuera T.M., Casanova G.K., Spritzer P.M. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2018; 168: 83–95. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.06.014
 7. Beyer-Westendorf J., Bauersachs R., Hach-Wunderle V., Zotz R.B., Rott H. Sex hormones and venous thromboembolism — from contraception to hormone replacement therapy. *Vasa.* 2018; July 16: 1–10. DOI: 10.1024/0301-1526/a000726
 8. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5804. [Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5804. (in Russian)]
 9. Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M. et al. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(5): 947–53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000461
 10. Salpeter S.R., Cheng J., Thabane L., Buckley N.S., Salpeter E.E. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann. Intern. Med.* 2009; 122(11): 1016–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.021
 11. Stubbins R.E., Najjar K., Holcomb V.B., Hong J., Núñez N.P. Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14(1): 58–66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x
 12. Stachowiak G., Pertyński T., Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders during menopause. *Prz. Menopauzalny.* 2015; 14(1): 59–64. DOI: 10.5114/pm.2015.50000
 13. Cieraad D., Conradt C., Jesinger D., Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274(2): 74–80. DOI: 10.1007/s00404-006-0132-4
 14. Bitoska I., Krstevska B., Milenkovic T., Subeska-Stratrova S., Petrovski G., Mishevska S.J. et al. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Maced. J. Med. Sci.* 2016; 4(1): 83–8. DOI: 10.3889/oamjms.2016.024
 15. Pan A., Lucas M., Sun Q., van Dam R.M., Franco O.H., Manson J.E. et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170(21): 1884–91. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.356
 16. Spencer C.P., Godsland I.F., Cooper A.J., Ross D., Whitehead M.I., Stevenson J.C. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclic oral norethindrone acetate with insulin sensitivity, secretion and elimination in postmenopausal women. *Metabolism.* 2000; 49(6): 742–7. DOI: 10.1053/meta.2000.6238
 17. 2018 European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) Joint Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. First look at the new 2018 European Guidelines for the treatment of high blood pressure. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/first-look-at-the-new-2018-european-guidelines-for-the-treatment-of-high-blood-p> (дата обращения — 15.09.2018).
 18. Lobo R.A., Clarkson T.B. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause.* 2011; 18(2): 237–40.
 19. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
 20. Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database. *Open Access J. Contracept.* 2018; 9: 29–32. DOI: 10.2147/OAJC.S161737
 21. Hänggi W., Lippuner K., Riesen W., Jaeger P., Birkhäuser M.H. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104(6): 708–17.
 22. Anagnostis P., Galanis P., Chatzistergiou V., Stevenson J.C., Godsland I.F., Lambrinouaki I. et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017; 99: 27–36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.02.009
 23. Słopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczkałski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009 ■



Динамика гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом

Л.А. Болотская, А.А. Тарлюн

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»

Цель исследования: изучить динамику гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в условиях Среднего Приобья, в процессе пятилетнего наблюдения.

Дизайн: длительное сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. С 2013 по 2018 г. в БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (до 2015 г. ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры») на базе БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская городская поликлиника» были обследованы 150 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), средний возраст которых составил $55,4 \pm 4,4$ года. Диагностика АИТ включала анализ анамнестических данных, клинических проявлений, проведение ультразвукового исследования ткани щитовидной железы (ЩЖ), определение содержания аутоантител (аутоАТ) к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, инсулину, рецептору тиреотропного гормона, париетальным клеткам желудка, уровней иммуноглобулинов и гормонов сыворотки крови.

Результаты. Проводимое этиопатогенетическое лечение позволило нормализовать функцию ЩЖ у 30 (54,5%) больных, находившихся в гипотиреодном состоянии. У пациентов в дебюте клинических и субклинических форм АИТ регистрируется увеличение содержания аутоАТ к белковым клеточным (тиреоглобулину) и внутриклеточным структурам (тиреопероксидазе) ЩЖ.

Заключение. У пациентов с АИТ, проживающих в условиях Среднего Приобья, в процессе пятилетнего наблюдения зарегистрированы изменения гормонального статуса и гуморального иммунитета вне зависимости от функционального состояния ЩЖ. Запущенный каскад аутоиммунных реакций приводит к последующему постепенному и безудержному синтезу аутоАТ различной тропности.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гуморальный иммунитет, гормональный статус, аутоантитела.

Для цитирования: Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Динамика гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-56-58



Changes in Hormone Status and Humoral Immunity in Autoimmune Thyroiditis Patients

L.A. Bolotskaya, A.A. Tarlyun

Surgut State University

Objective of the Study: To conduct five-year monitoring to assess changes in hormone status and humoral immunity in autoimmune thyroiditis patients living in the central Ob region.

Study Design: This was a long-term comparative prospective study.

Materials and Methods: One hundred and fifty patients with autoimmune thyroiditis (AIT) (mean age 55.4 ± 4.4) were examined from 2013 to 2018 at the Surgut State University, a Government-funded Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra (until 2015 called the Surgut State University of the Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra, a State Government-funded Advanced Vocational Institution). The examinations were performed at the Nizhnevartovsk City Outpatient Clinic, a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution. The diagnosis of AIT was made based on analysis of medical history, clinical manifestations, thyroid ultrasound, serum levels of immunoglobulins and hormones, and measurement of autoantibodies (autoAb) to thyroglobulin, thyroid peroxidase, insulin, thyroid-stimulating hormone receptor, and gastric parietal cells.

Study Results: With the etiology- and pathogenesis-based treatment given during the study, thyroid function returned to normal in 30 (54.5%) patients with hypothyroidism. The onset of clinical and subclinical AIT is accompanied by elevated levels of autoAb to protein cellular (thyroglobulin) and intracellular structures (thyroid peroxidase) in the thyroid gland.

Conclusion: Five-year monitoring showed that the changes in hormone status and humoral immunity observed in AIT patients living in the central Ob region were independent of thyroid function. The triggered cascade of autoimmune reactions subsequently results in gradual and uncontrolled production of autoAb, tropic for various tissues and organs.

Keywords: autoimmune thyroiditis, humoral immunity, hormone status, autoantibodies.

For reference: Bolotskaya L.A., Tarlyun A.A. Changes in Hormone Status and Humoral Immunity in Autoimmune Thyroiditis Patients. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-56-58

В настоящее время в качестве основы патогенеза аутоиммунных нарушений при эндокринной патологии рассматривают антителозависимую клеточную цитотоксичность, при этом описываемые нами аутоантитела (аутоАТ) не обладают цитотоксичностью, но участвуют в механизме ее формирования [1]. В основе развития и течения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунного тиреоидита (АИТ), лежит активация процес-

сов антителообразования, в частности синтез аутоАТ к целому ряду белковых структур: тиреоглобулину (ТГ), тиреопероксидазе (ТПО) [2].

В Среднем Приобье в последнее время широко распространен АИТ, приводящий к нарушению функции ЩЖ и развитию субклинического и манифестного гипотиреоза, что и определяет актуальность изучения не только клинико-эпидемиологических, но и этиопатогенетических особен-

Болотская Лариса Алексеевна — д. м. н., профессор кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408 г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: labolotskaya@mail.ru

Тарлюн Александра Александровна — аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408 г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: tarlyun@mail.ru

ностей заболевания как в дебюте, так и в динамике, у лиц проживающих в Среднем Приобье [3, 4].

Цель исследования: изучить 5-летнюю динамику гормонального статуса и гуморального иммунитета у больных АИТ, проживающих в Среднем Приобье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2013 по 2018 г. в БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» (до 2015 г. ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры») на базе БУ ХМАО-Югры «Нижневарттовская городская поликлиника» обследованы 150 человек с АИТ как в гипо- ($n = 55$), так и в эутиреоидном состоянии ($n = 95$). Их средний возраст — $55,4 \pm 4,4$ года, причем 60% составили лица трудоспособного возраста. Большими диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител (АТ) к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [5].

Группу контроля составили 30 практически здоровых человек (доноры крови), сопоставимых по возрасту и не имевших клинических и лабораторных признаков АИТ.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от гормонального статуса ЩЖ пациенты получали лечение согласно стандартам терапии АИТ у взрослых (2003) [5]. Лечение субклинического и манифестного гипотиреоза осуществлялось согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 735н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном гипотиреозе» с назначением препарата левотироксина натрия. Стартовая суточная доза при манифестном гипотиреозе у пациентов до 60 лет составила 1,6–1,8 мкг/кг.

После достижения клинико-лабораторного эффекта для определения адекватности дозы левотироксина 1 раз в 6 мес измеряют уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови (0,5–2,5 мМЕ/л).

Исследование гормонов сыворотки крови проводилось у пациентов натошак на анализаторе Sample Report Access 2 Immunoassay System S/N 506414 (США). Методом иммуноферментного анализа с использованием стандартной методики «БиоХимМак» (Россия) определяли аутоАТ к ТГ, ТПО, инсулину, рецептору тиреотропного гормона), собственным компонентам поджелудочной железы. Оптическую плотность растворов определяли на спектрофотометре Reader Pasteur LP-400

(Франция) с длиной волны 450 нм, после чего по результатам строили калибровочную кривую. УЗИ ЩЖ делали с использованием ультразвукового сканера ACUSON X300 (Германия). Исследование крови на наличие всего спектра аутоАТ проводилось с целью исключения/обнаружения аутоиммунных реакций V типа (рецепторноопосредованных).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов статистических программ (Microsoft Access, Excel for Windows, STATISTICA 6) с использованием методов непараметрического анализа. Количественные показатели представлены в виде $Me (L-H)$, где Me — медиана, L — нижний квартиль, H — верхний квартиль. Значимость статистических различий между двумя независимыми количественными переменными была оценена непараметрическим критерием Манна — Уитни. Взаимосвязь переменных выявляли, применяя расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование гипотиреоидное состояние отмечалось у 55 (36,7%), эутиреоидное — у 95 (63,3%) пациентов. На фоне проводимого этиопатогенетического лечения (левотироксином натрия) по окончании пятилетнего исследования гипотиреоидное состояние наблюдалось лишь у 25 (16,7%), эутиреоидное — у 125 (83,3%) человек. Эутиреоидное состояние диагностировалось при наличии аутоАТ к ткани ЩЖ и ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии при отсутствии изменений со стороны гормонов ЩЖ.

При первичном исследовании у пациентов в гипотиреоидном состоянии отмечалось значимое ($p < 0,01$) повышение уровня ТТГ в сравнении с контрольной группой. По окончании пятилетнего наблюдения его содержание снизилось, но оставалось высоким (табл. 1).

На момент включения в исследование вне зависимости от функционального состояния ЩЖ у пациентов регистрировалось наличие аутоАТ к ТГ, ТПО, к собственным компонентам поджелудочной железы, при этом титры аутоАТ к ТПО у лиц в гипотиреоидном состоянии были статистически значимо выше, чем у участников контрольной группы и у больных в эутиреоидном состоянии (для обоих показателей $p < 0,01$) (табл. 2). В период 5-летнего наблюдения в обеих подгруппах титры аутоАТ к ТПО прирастали и оставались значимо повышенными в сравнении с таковыми у участников контрольной группы ($p < 0,001$) вне зависимости от функционального состояния ЩЖ. Наблюдая за содержанием иммуноглобулинов в зависимости от гормонального состояния ЩЖ, можно отметить более чем двукратное увеличение количества IgA у пациен-

Таблица 1

Показатели гормонального профиля больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) до и после пятилетнего исследования в зависимости от функционального состояния щитовидной железы в сравнении с контрольной группой, Me (L-H)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные АИТ (n = 150)			
		до лечения		после лечения	
		гипотиреоз (n = 55)	эутиреоз (n = 95)	гипотиреоз (n = 25)	эутиреоз (n = 125)
Свободный трийодтиронин, пмоль/л	2,1 (2,05–2,3)	2,6 (2,45–2,65)	2,2 (2,05–2,25)	2,6 (2,45–2,65)	2,2 (2,05–2,25)
Свободный тироксин, пмоль/л	1,1 (0,85–1,25)	1,0 (0,75–1,05)	1,2 (1,2–1,3)	1,0 (0,75–1,05)	1,2 (1,2–1,3)
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	2,1 (2,0–2,2)	6,1 (6,1–6,2)*	1,4 (1,2–1,65)	4,3 (4,2–4,45)	2,4 (2,3–2,45)
Тиреоглобулин, ммоль/л	1,4 (1,25–1,45)	1,2 (1,15–1,3)*	2,3 (2,0–2,5)*	1,3 (1,25–1,4)	1,2 (1,15–1,3)

* Отличия от показателей контрольной группы статистически значимы ($p < 0,01$).

Состояние гуморального звена иммунитета больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) до и после пятилетнего исследования в зависимости от функционального состояния щитовидной железы в сравнении с контрольной группой, Me (L–H)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные АИТ (n = 150)			
		до лечения		после лечения	
		гипотиреоз (n = 55)	эутиреоз (n = 95)	гипотиреоз (n = 25)	эутиреоз (n = 125)
Аутоантитела (аутоАТ) к тиреоглобулину, МЕ/мл	0	1,6 (1,55–1,8)	1,4 (1,2–1,65)	1,8 (1,6–2,1)	1,6 (1,3–1,7)
АутоАТ к тиреопероксидазе, МЕ/мл	6,2 (4,2–6,7)	760 (735–840)*	634,5 (548–743)*, #	840 (740–880)*, #	720 (610–760)*, #
АутоАТ к инсулину, МЕ/мл	0	3,6 (3,45–4,05)	2,8 (2,6–3,8)	4,2 (4–4,6)	3,5 (3,1–3,8)
АутоАТ к рецептору тиреотропного гормона, МЕ/мл	0	0	0	0	0
АутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы, МЕ/мл	0	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)
IgA, г/л	2,1 (1,8–2,2)	5,2 (4,6–5,6)**	4,6 (4,6–4,8)**	5,4 (5,2–5,8)**	4,8 (4,5–5,1)***
IgM, г/л	2,1 (1,8–2,2)	1,6 (1,5–1,75)	2,2 (1,2–2,3)	1,8 (1,6–1,9)	2,4 (2,8–2,6)
IgG, г/л	11 (9–12)	16 (14–18)***	14 (13–15,5)***	18 (16–21)***	16 (14–18)***

Примечание.

- Отличия от показателей контрольной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,001$, (**) — $p < 0,01$, (***) — $p < 0,05$.
- Отличия от показателей лиц с гипотиреозом статистически значимы: (#) — $p < 0,01$.

тов в обеих подгруппах ($p < 0,01$). Гипериммуноглобулинемия по IgG в обеих подгруппах была менее выраженной ($p < 0,05$). По окончании 5-летнего наблюдения содержание IgA, IgG в обеих подгруппах также оставалось повышенным в сравнении с контрольной группой.

Полученные результаты в основном совпадают с результатами исследования, проведенного в НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН [6]. Выявленные особенности гуморального звена иммунитета вероятнее всего связаны с дебютом заболевания, а не с регионом проживания пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Комисаренко Ю.И., Бобрик М.И. Аутоиммунные нарушения при эндокринной патологии. Новый взгляд на диагностику и менеджмент. По материалам 18th European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016). *Международный эндокринологический журнал*. 2016; 4(76): 41–4. [Komisarenko Ju.I., Bobrik M.I. Autoimmunnye narusheniya pri jendokrinoj patologii. Novyj vzglyad na diagnostiku i menedzhment. Po materialam 18th European Congress of Endocrinology (Munich, May 2016). *Mezhdunarodnyj jendokrinojologicheskij zhurnal*. 2016; 4(76): 41–4. (in Russian)]
- Чуркина Т.С., Лютфалиева Г.Т. Антитела к тиреоидной пероксидазе и их взаимосвязь с гормонами щитовидной железы и иммунологическими показателями крови у жителей г. Архангельска. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2011; 2(2): 104–5. [Churkina T.S., Lutfaliev G.T. Antitela k tireoidnoj peroksidaze i ih vzaimosvjaz' s gormonami shhitovidnoj zhelezy i immunologicheskimi pokazateljami krovi u zhitelej g. Arhangel'ska. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. 2011; 2(2): 104–5. (in Russian)]
- Болотская Л.А., Тарлюн А.А. Роль аутоиммунных механизмов в дебюте АИТ у лиц, проживающих в условиях Среднего Приобья. *Материалы XI международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований»*. Нью-Йорк, 27–28 февраля 2017 г. Нью-Йорк; 2017. 1: 49–51. [Bolotskaja L.A., Tarljun A.A. Rol' autoimmunnnyh mehanizmov v debjute AIT u lic, prozhivajushhih v uslovijah Srednego Priobja. *Materijal XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij"*. N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 49–51. (in Russian)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимое этиопатогенетическое лечение позволило нормализовать функцию щитовидной железы (ЩЖ) у 30 (54,5%) больных, находившихся в гипотиреотидном состоянии.

У пациентов в дебюте клинических и субклинических форм аутоиммунного тиреоидита регистрируется увеличение содержания аутоантител (аутоАТ) к белковым клеточным и внутриклеточным структурам ЩЖ.

Запущенный каскад аутоиммунных реакций приводит к последующему постепенному и безудержному синтезу аутоАТ различной тропности.

- konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij". N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 49–51. (in Russian)]
- Тарлюн А.А., Болотская Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности впервые выявленного аутоиммунного тиреоидита у лиц, проживающих в условиях Среднего Приобья. *Материалы XI международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований»*. Нью-Йорк, 27–28 февраля 2017 г. Нью-Йорк; 2017. 1: 39–41. [Tarljun A.A., Bolotskaja L.A. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti vpervye vyjavlennogo autoimmunnogo tireoidita u lic, prozhivajushhih v uslovijah Srednego Priobja: Materijal XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii "Aktual'nye napravlenija fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij". N'ju-Jork, 27–28 fevralja 2017 g. N'ju-Jork; 2017. 1: 39–41. (in Russian)]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2003; 6(49): 50–4. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Gerasimov G.A. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj Associcii Jendokrinojologov po diagnostike i lecheniju autoimmunnogo tireoidita u vzroslyh. *Problemy jendokrinojologii*. 2003; 6(49): 50–4. (in Russian)]
- Шагарова С.Г. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 1(26): 42–5. [Shagarova S.G. K probleme immunopatogeneza autoimmunnnyh zabojevanij shhitovidnoj zhelezy. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011; 1(26): 42–5. (in Russian)]

Распространенность патологии щитовидной железы у беременных в условиях Заполярья

Е.Н. Кравченко¹, М.А. Коваленко^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ ЯНАО «Лабитнангская городская больница»



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: определить распространенность патологии щитовидной железы и ее структуру у беременных в условиях Заполярья.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включена 191 беременная женщина. Все пациентки до 12 недель беременности прошли исследование функции щитовидной железы: у них определяли уровни тиреотропного гормона, тироксина, антител к тиреопероксидазе. Проведены ультразвуковое сканирование щитовидной железы и консультация эндокринолога.

Результаты. Прегравидарная подготовка включала назначение фолиевой кислоты (400 мг) и калия йодида (250 мг) лишь у 13 женщин (13,1%) от количества женщин с запланированной беременностью, 6,8% от общего количества обследуемых). Распространенность йододефицитных заболеваний среди участниц исследования составила 36,6%. На первом месте среди патологий щитовидной железы находился субклинический гипотиреоз (24,1%), реже наблюдались диффузный эутиреоидный зоб (7,3%), узловой зоб (2,6%), аутоиммунный тиреоидит (2,6%).

Заключение. Заболевания щитовидной железы встречаются у беременных женщин Заполярья достаточно часто. Необходимо больше внимания уделять прегравидарной подготовке с целью профилактики йододефицитных состояний во время беременности.

Ключевые слова: щитовидная железа, йододефицитные состояния, беременность.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Коваленко М.А. Распространенность патологии щитовидной железы у беременных в условиях Заполярья // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 59–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-59-61

The Prevalence of Thyroid Disorders in Pregnant Women Living North of the Arctic Circle

E.N. Kravchenko¹, M.A. Kovalenko^{1, 2}

¹ Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health

² Labytnangi City Hospital

Study Objective: To determine the prevalence and types of thyroid disorders in pregnant women living north of the Arctic Circle.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: One hundred and ninety-one pregnant women took part in the study. Before week 12 of pregnancy all patients underwent thyroid function tests, measuring levels of thyroid-stimulating hormone, thyroxine, and antibodies to thyroid peroxidase. They also had thyroid ultrasound and were seen by an endocrinologist.

Study Results: Only 13 of the women (13.1% of those with planned pregnancies and 6.8% of all participants) had been administered folic acid (400 mg) and potassium iodide (250 mg) as part of preconception care. The prevalence of iodine deficiency among the study participants was 36.6%. The most frequent thyroid disorder was subclinical hypothyroidism (24.1%), followed by diffuse euthyroid goiter (7.3%), nodular goiter (2.6%), and autoimmune thyroiditis (2.6%).

Conclusion: Thyroid disorders are common in pregnant women living north of the Arctic Circle. More attention should be paid to preconception care for the prevention of iodine deficiency during pregnancy.

Keywords: thyroid gland, iodine deficiency, pregnancy.

For reference: Kravchenko E.N., Kovalenko M.A. The Prevalence of Thyroid Disorders in Pregnant Women Living North of the Arctic Circle. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 59–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-59-61

Установлено, что более 100 млн россиян живут в состоянии йодной недостаточности [1]. Последствиями дефицита йода являются нарушение морфофункционального состояния щитовидной железы и другие расстройства здоровья. Зобная эндемия — широко распространенное в России проявление микроэлементного дисбаланса, она может быть следствием природного экзогенного, техногенного или смешанного микроэлементоза [2].

Заболевания щитовидной железы у беременных, сопровождающиеся снижением ее функции, приводят к нару-

шению нормального течения беременности и родов [3]. Нормальное развитие плода невозможно без адекватного обеспечения тиреоидными гормонами, особенно на этапе эмбриогенеза, когда отсутствует активность щитовидной железы и гипофиза плода [4]. Только гормоны щитовидной железы матери обеспечивают полноценную анатомо-морфологическую закладку основных компонентов ЦНС в I триместре беременности [5].

К сожалению, в литературе нет данных о распространенности йододефицитных заболеваний среди беременных

Коваленко Марина Александровна — врач акушер-гинеколог акушерского отделения ГБУЗ ЯНАО ЛГБ; аспирант кафедры акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: tazahar@mail.ru

Кравченко Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

в условиях Заполярья. Популяционные исследования, в том числе и по медиане йодурии, в районах Заполярья не проводились.

Цель данного исследования: определить распространенность патологии щитовидной железы и ее структуру у беременных в условиях Заполярья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включена 191 беременная женщина, вставшая на диспансерный учет в женской консультации ГБУЗ Ямало-Ненецкого автономного округа «Лабытнангская городская больница» в период с 2013 по 2016 гг. (главный врач — Р.А. Гатаулин).

Критерии включения в исследование: постановка на диспансерный учет, информированное согласие женщины на изучение функции щитовидной железы во время беременности. Критерии исключения: отказ от исследования функции щитовидной железы, наличие заболеваний щитовидной железы до беременности.

У всех пациенток до 12 недель гестации исследовали функцию щитовидной железы: определяли уровни тиреотропного гормона, тироксина, антител к тиреопероксидазе. Для лабораторной диагностики использованы наборы реагентов «ТироидИФА». Проведено ультразвуковое сканирование щитовидной железы на аппарате Toshiba Aplio XG (Япония). После получения результатов все пациентки консультированы эндокринологом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

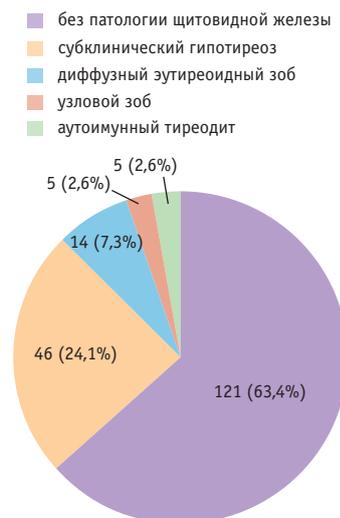
Возраст беременных составил $28,22 \pm 5,51$ года, средняя продолжительность проживания на Крайнем Севере — $19,3 \pm 9,78$ года. Среднее образование имели 57 (29,8%), средне-специальное — 38 (19,9%), высшее — 96 (50,3%) участниц. Беременность была запланированной (с проведением прегравидарной подготовки) у 99 (51,8%), незапланированной — у 92 (48,2%) пациенток. Однако прегравидарная подготовка включала назначение фолиевой кислоты (400 мг) и калия йодида (250 мг) лишь у 13 женщин (13,1% от количества участниц с запланированной беременностью, 6,8% от общего количества обследуемых).

Нельзя сказать, что отсутствие включения в прегравидарную подготовку препаратов фолиевой кислоты и йода обусловлено только низким уровнем образования обследуемых, так как в группе женщин, планировавших беременность, 46 (46,5%) имели высшее образование и средний уровень жизни. Таким образом, имеет место общая низкая осведомленность пациенток о необходимости включения в прегравидарную подготовку приема фолатов и препаратов йода. Принимавшие их отдавали предпочтение комбинированному препарату, содержащему 400 мкг фолиевой кислоты и 200 мкг калия йодида.

Структура патологии щитовидной железы, выявленная в ходе исследования после получения результатов лабораторных данных и осмотра эндокринолога, представлена на рисунке. Распространенность йододефицитных заболеваний составила 36,6%.

Субклинический гипотиреоз. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение уровня тиреотропного гормона при нормальном содержании тиреоидных гормонов [6]. Для определения нормального уровня тиреотропного гормона использованы триместр-специфические референсные значения: для I триместра — 0,1–2,5 мЕд/л, для II триместра — 0,2–2,0 мЕд/л, для III триместра —

Рис. Структура патологии щитовидной железы у беременных женщин города Лабытнанги



0,3–3,0 мЕд/л. Для определения уровня свободного тироксина применяли референсные значения для взрослых. Распространенность в общей популяции варьирует от 0,2% до 10%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом, заболеваемость среди беременных составляет 2–3% [7]. Среди беременных женщин города Лабытнанги субклинический гипотиреоз выявлен у 24,1%.

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции [8]. Основной причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и, как следствие, сниженное его потребление населением с привычными продуктами питания. Основной фактор, который определяет распространенность зоба, — уровень потребления йода в популяции [9]. По данным ВОЗ, у 13% всего человечества имеют место те или иные йододефицитные заболевания, а среди 1,57 млрд человек, испытывающих тот или иной дефицит йода, у 655 млн наблюдается зоб [10].

ДЭЗ — патология молодых людей. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев — до 30 лет. У женщин зоб возникает в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени [9]. По данным исследований, проведенных Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии и Международным советом по контролю за йододефицитными заболеваниями, распространенность эндемического зоба в России составляет от 15% до 40% [8–10]. Частота ДЭЗ среди беременных женщин города Лабытнанги — 7,3%.

Узловой зоб. Распространенность пальпируемых узловых образований в общей популяции составляет 5%, а при использовании визуализирующих методов она увеличивается до 20–70% [11]. Частота встречаемости узловых образований у беременных женщин — около 4%, при этом речь идет о пальпируемых узлах и/или с диаметром более 1 см, по данным УЗИ. К узловому зобу относят все очаговые образования щитовидной железы, имеющие капсулу, определяющиеся при пальпации или при помощи любого метода визуализации, характеризующиеся различными морфологическими признаками [12].

Результаты нашего исследования показали, что пальпируемые образования и образования более 1 см в диаметре, по данным ультразвукового сканирования, наблюдаются у 2,6% женщин. Всем беременным с узловыми образованиями щитовидной железы проведена тонкоигольная пункционная биопсия. По данным цитологического исследования, в 100% случаев имел место коллоидный зоб (по классификации Bethesda 2).

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — гетерогенная группа воспалительных заболеваний щитовидной железы аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит различной выраженности деструкция фолликулов и фолликулярных клеток щитовидной железы. АИТ является основ-

ной причиной гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста [13]. В нашем исследовании при постановке диагноза АИТ учитывались «большие» диагностические признаки: первичный гипотиреоз, наличие антител к тиреопероксидазе и ультразвуковые признаки АИТ. АИТ впервые диагностирован у 2,6% участниц нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы встречаются у беременных женщин Заполярья достаточно часто. Необходимо больше внимания уделять прегравидарной подготовке с целью профилактики йододефицитных состояний во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Макацария А.Д., Червенана Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М.: МИА; 2015. 920 с. [Makatsariya A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. *Beremennost' vysokogo riska*. М.: МИА; 2015. 920 s. (in Russian)]
- Абдулхабилова Ф.М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014; 5-1: 16–18. [Abdulhabirova F.M. *Gipotireoz i beremennost'*. Poliklinika. 2014; 5-1: 16–18. (in Russian)]
- Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности. Междунар. эндокринолог. журн. 2015; 2(66): 111–16. [Lutsenko L.A. *Patologiya shchitovidnoi zhelezy i zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: prekontseptsionnaya podgotovka i taktika vedeniya vo vremya beremennosti*. Mezhdunar. endokrinol. zhurn. 2015; 2(66): 111–16. (in Russian)]
- Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014; 2-1: 7–11. [Platonova N.M. *Gipotireoz i beremennost'*. Poliklinika. 2014; 2-1: 7–11. (in Russian)]
- Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Шишко Е.И., Мохорт Е.Г. Нарушение тиреоидного статуса у беременных женщин при субклиническом гипотиреозе. Лечебное дело. 2017; 4(56): 55–61. [Shishko O.N., Mokhort T.V., Shishko E.I., Mokhort E.G. *Narushenie tireoidnogo statusa u beremennykh zhenshchin pri subklinicheskom hipotireoze*. Lechebnoe delo. 2017; 4(56): 55–61. (in Russian)]
- Baumgartner C., Blum M.R., Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med. Wkly*, 2014; 144: w14058. DOI: 10.4414/smw.2014.1405
- Pearce E.N., Lazarus J.H., Smyth P.P., He X., Dall'amico D., Parkes A.B. et al. *Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 95(7): 3207–15. DOI: 10.1210/jc.2010-0014
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартirosян Н.С. Дисфункция щитовидной железы при беременности. Доктор.Ру. 2013; 7-2(85): 44–8. [Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. *Disfunktsiya shchitovidnoi zhelezy pri beremennosti*. Doctor.Ru. 2013; 7-2(85): 44–8. (in Russian)]
- Трошина Е.А. Современные принципы лечения гипотиреоза во время беременности. В фокусе безлактозная форма левотироксина. Поликлиника. 2014; 4-3: 30–2. [Troschina E.A. *Sovremennyye printsipy lecheniya hipotireoza vo vremya beremennosti*. V fokuse bezlaktosnaya forma levotiroksina. Poliklinika. 2014; 4-3: 30–2. (in Russian)]
- Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей. Клин. и эксперим. тиреологика. 2014; 10(3): 20–6. [Fadeev V.V. *Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Evropeiskoi tireoidnoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu subklinicheskogo hipotireoza u beremennykh zhenshchin i detei*. *Klin. i eksperim. tireoidologiya*. 2014; 10(3): 20–6. (in Russian)]
- Левински А., Адамчевски З. Узловой зоб, подозрительный на злокачественность. *Thyroid Int.* 2013; 1: 2–18. [Levinski A., Adamchevski Z. *Uzlovoi zob, podozritel'nyi na zlokachestvennost'*. *Thyroid Int.* 2013; 1: 2–18. (in Russian)]
- Каминский А.В., Татарчук Т.Ф. Гипотиреоз и беременность: новые рекомендации по особенностям диагностики и тактики лечения. Междунар. эндокринолог. журн. 2017; 13(2): 152–7. [Kaminskii A.V., Tatarchuk T.F. *Gipotireoz i beremennost': novye rekomendatsii po osobennostyam diagnostiki i taktiki lecheniya*. *Mezhdunar. endokrinol. zhurn.* 2017; 13(2): 152–7. (in Russian)]. DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100605
- Сухих Г.Т. Заболевания щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 80 с. [Sukhikh G.T. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. *Rukovodstvo dlya vrachei*. М.: GEOTAR-Media; 2013. 80 s. (in Russian)]



Особенности психоэмоционального состояния женщин во время беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

М.Ю. Скворцова¹, С.Г. Прилуцкая¹, Е.С. Барская²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

² ООО «Центр репродукции и генетики «ФертиМед», г. Москва

Цель исследования: оценить влияние психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) и повышенной тревожности на течение беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Дизайн: проспективное наблюдательное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 100 беременных в возрасте от 25 лет. У участниц основной группы I (n = 60) беременность наступила в результате ЭКО, у женщин группы сравнения II (n = 40) — спонтанно. Для более дифференцированного подхода к оценке результатов каждую группу разделили на подгруппы: подгруппа А (IA, n = 30 и IIA, n = 20) — женщины оптимального репродуктивного возраста (25–34 года); подгруппа Б (IB, n = 30 и IIB, n = 20) — женщины позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше). Оценка психоэмоционального состояния проводилась путем заполнения опросника в первой половине беременности. Опросник включал в себя тест на выявление типа ПКГД И. В. Добрякова и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

Результаты. Беременность у женщин после ЭКО значимо чаще протекает на фоне угрозы прерывания. Выявлена положительная взаимосвязь между наличием вышеуказанного осложнения и негативным психоэмоциональным состоянием ($r = 0,4–0,6$ при $p < 0,05$) у женщин из группы ЭКО.

В обеих группах преобладали подтипы ПКГД, которые можно отнести к группам благоприятного течения гестации. При анализе с учетом возраста выявлено, что ПКГД, соответствующий оптимальному типу, определялся у 80,0% участниц подгруппы IIA и у 50,1% из подгруппы IA ($p = 0,03$). Типы ПКГД, соответствующие группе умеренного риска, оказались наиболее характерны для забеременевших после ЭКО оптимального репродуктивного возраста (23,3%, $p = 0,02$ для отличия от подгруппы IIA). Между подгруппами IB и IIB значимых различий не было ($p > 0,05$).

У женщин из группы ЭКО оптимального репродуктивного возраста более выражена тревожная составляющая (23,3%) в сравнении с аналогичной возрастной подгруппой группы сравнения (5,0%) ($p = 0,0026$). Для женщин старшей возрастной группы, забеременевших после ЭКО, более характерен гипогестогнозический компонент ПКГД, чем в аналогичной по возрасту подгруппе сравнения — 36,7% против 10,0% ($p = 0,035$); у них также отмечается тенденция к тревожности, которой нет в подгруппе IIB ($p = 0,05$).

Заключение. Для обеспечения благоприятного течения гестации и формирования адекватных родительских отношений следует учитывать особенности психоэмоционального статуса беременных после ЭКО и своевременно рекомендовать им психологическое консультирование.

Ключевые слова: беременность, экстракорпоральное оплодотворение, психоэмоциональное состояние, психологический компонент гестационной доминанты.

Для цитирования: Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г., Барская Е.С. Особенности психоэмоционального состояния женщин во время беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-62-67



The Psycho-emotional State of Women with Pregnancies Obtained with Assisted Reproductive Technologies

M.Yu. Skvortsova¹, S.G. Prilutskaya¹, E.S. Barskaya²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health, Moscow

² 000 FertiMed Reproduction and Genetics Center, Moscow

Objective of the Study: To assess the effects of the psychological component of the gestational dominant (PCGD) and of increased anxiety on the course of pregnancies obtained by in vitro fertilization (IVF).

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

Materials and Methods: One hundred pregnant women, aged 25 years or older, participated in the study. Women in Group I (main group, n = 60) became pregnant through IVF, and women in Group II (comparison group, n = 40) had a spontaneous pregnancy. For a more differentiated assessment of the study results, each group was divided into subgroups: subgroup A (IA, n = 30 and IIA, n = 20) was made up of women of optimal reproductive age (25 to 34 years, inclusive) and subgroup B (IB, n = 30 and IIB, n = 20) was comprised of women of late reproductive age (35 years old or older).

Барская Екатерина Сергеевна — психолог ООО «Центр репродукции и генетики «ФертиМед». 105043, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 8/19. E-mail: barskaya-katya@mail.ru

Прилуцкая Светлана Геннадьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57. E-mail: naplet@list.ru

Скворцова Маргарита Юрьевна — к. м. н., доцент, заведующая учебной частью кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57. E-mail: margodus@mail.ru

Patients' psycho-emotional state was assessed on the basis of a questionnaire completed by the women during the first half of their pregnancies. This questionnaire included a test designed by I.V. Dobryakov to determine the PCGD type, and the Hospital Anxiety and Depression Scale.

Study Results: Women who became pregnant through IVF are at significantly higher risk for pregnancy termination. In the IVF group, a positive association was found between the above-mentioned complication and a woman's negative psycho-emotional state ($r = 0.4-0.6$; $p < 0.05$).

In both groups, a majority of the women had subtypes of PCGD that can be considered indicators of a successful course of gestation. Age-related data showed that PCGD indicating an optimal course of pregnancy was found in 80% of the women in subgroup IIA and 50.1% of the women in subgroup IA ($p = 0.03$). PCGD types indicating a moderate risk for pregnancy termination were more often observed in women of optimal reproductive age who became pregnant after IVF (23.3%; $p = 0.02$ versus subgroup IIA). There were no significant differences between subgroups IB and IIB.

In the IVF group more women of optimal reproductive age had anxiety (23.3%) than in the age-matched subgroup of the comparison group (5.0%) ($p = 0.0026$). In older-aged women who became pregnant through IVF, the hypogestogonic type of PCGD was found more often than in the age-matched subgroup of the comparison group (36.7% vs. 10.0%; $p = 0.035$). In addition, these women tended to feel anxious, unlike the women in subgroup IIB ($p = 0.05$).

Conclusion: To ensure a favorable course of gestation and the development of appropriate parental relationships, the psycho-emotional state of women with pregnancies obtained through IVF should be taken into account and psychological counselling should be recommended to such women promptly.

Keywords: pregnancy, in vitro fertilization, psycho-emotional state, psychological component of the gestational dominant.

For reference: Skvortsova M.Yu., Prilutskaya S.G., Barskaya E.S. The Psycho-emotional State of Women with Pregnancies Obtained with Assisted Reproductive Technologies. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-62-67

В современном мире бесплодие является не только медицинской, психологической, но и демографической проблемой. Наиболее эффективный метод преодоления бесплодного брака — применение ВРТ, преимущественно ЭКО.

Беременности, наступившие в результате ЭКО, относят к группе высокого риска по развитию акушерских осложнений [1, 2]. По данным клинических психологов, лабильное психоэмоциональное состояние беременной может стать дополнительным негативным фактором, отражающимся на течении гестации [3, 4]. Известно, что стресс и неустойчивый эмоциональный фон повышают частоту плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [5].

Большинство отечественных и зарубежных исследований психологического состояния женщин-участниц программы ЭКО сосредоточены на фиксации уровня тревожности и качества жизни в период лечения с помощью ВРТ [6–8]. Однако психоэмоциональное состояние беременных после ЭКО и его влияние на течение беременности остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: оценить влияние психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) и повышенной тревожности на течение беременности после ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование выполнено под руководством д. м. н., профессора Н.М. Подзолковой на базе Центра репродукции и генетики «Фертимед» в период с 2016 по 2018 г., в него включены 100 женщин с одноплодной беременностью в возрасте от 25 лет. У участниц основной группы I ($n = 60$) беременность наступила в результате ЭКО, у женщин группы сравнения II ($n = 40$) — спонтанно. С целью более дифференцированного подхода к оценке результатов каждую группу разделили на подгруппы с учетом возраста: подгруппа А (IA, $n = 30$ и IIA, $n = 20$) — женщины оптимального репродуктивного возраста (25–34 года); подгруппа Б (IB, $n = 30$ и IIB, $n = 20$) — женщины позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше).

Критерии включения: одноплодная беременность, завершившаяся родами; для основной группы — бесплодие в паре, вызванное любыми факторами. Критерии исключения: тяжелое соматическое заболевание у беременной; наличие хромосомной аномалии у плода, подтвержденной

методами инвазивной диагностики или неинвазивным пренатальным тестом.

У всех участниц была проведена оценка психоэмоционального состояния с помощью опросника, заполняемого в сроках с 12 до 22 недель гестации включительно в амбулаторных условиях при плановом посещении акушера-гинеколога. Опросник включал в себя тест на выявление типа ПКГД И.В. Добрякова и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Неблагоприятное (негативное) психоэмоциональное состояние определялось нами при получении результатов тестов, отличных от нормы. С учетом комбинированных данных этих тестов принималось решение о целесообразности консультации психолога и психологической коррекции.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета программы Statistica 10.0. Для характеристики результатов использовали методы описательной статистики: средние величины, процентные показатели. Сравнение средних величин и сравнение групп по количественным признакам выполняли путем анализа с применением теста различий пакета программы Statistica 10.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления корреляционной взаимосвязи использовался коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных подгруппы IA составил $30,93 \pm 2,36$ года, IB — $39,53 \pm 4,09$ года ($p = 0,002$); IIA — $28,6 \pm 2,62$ года, IIB — $37,45 \pm 2,3$ года ($p = 0,045$).

При оценке социального статуса с учетом условий труда выявлено, что большинство участниц обеих групп (76% и 70%) относились к служащим ($p = 0,5$). Однако в группе спонтанной беременности было значимо больше женщин рабочих профессий: 12,5% против 1,7% ($p = 0,03$). Домохозяек в основной группе было 21,7%, в группе сравнения — 17,5% ($p = 0,61$).

Изучение акушерского анамнеза показало, что женщины позднего репродуктивного возраста из группы сравнения почти в 3 раза чаще имели благоприятно завершившиеся беременности. Среди участниц оптимального репродуктивного возраста в 2,3 раза чаще беременности заканчивались неудачно у женщин из группы ЭКО ($p = 0,05$) (табл. 1).

В протоколах ЭКО с первой попытки беременность наступила у 12 (40,0%) и 16 (53,3%) женщин из подгрупп IA

Особенности акушерского анамнеза обследованных женщин, n (%)

Акушерский анамнез	IA (n = 30)	IB (n = 30)	IIA (n = 20)	IIБ (n = 20)
Беременности в анамнезе	18 (60,0)	17 (56,7)	11 (55,0)	19 (95,0)*
Беременности, не завершившиеся рождением живых детей (прерывание беременности, мертворождения), исключены медицинские аборт	14 (46,7)	13 (43,3)	4 (20,0)	7 (35,0)
Роды в анамнезе	7 (23,3)	7 (23,3)	9 (45,0)	18 (90,0)**

Примечание. Отличия от подгруппы IB статистически значимы: (*) — $p = 0,003$; (**) — $p = 0,000$.

и IB соответственно, со второй — у 13 (43,3%) и 5 (16,7%) ($p = 0,03$), с третьей — у 2 (6,7%) и 5 (16,7%), с четвертой — у 2 (6,7%) и 3 (10,0%), с пятой — по одной (3,3%).

У женщин основной группы в I триместре беременность протекала на фоне угрозы прерывания чаще, чем в группе сравнения: 22 (36,7%) против 6 (15,0%) ($p = 0,02$). Угроза позднего самопроизвольного выкидыша чаще всего фиксировалась у женщин старшей возрастной группы, забеременевших после ЭКО. В группе I данное осложнение отмечено у 10 (33,4%) и 12 (40,0%) участниц, в группе II — у 6 (30,0%) и 2 (10,0%) соответственно (различие между подгруппами IB и IIБ статистически значимо: $p = 0,02$). Истмико-цервикальная недостаточность выявлена только у пациенток основной группы: IA — 5 (16,7%) и IB — 3 (10,0%) ($p = 0,05$).

Значимой разницы в частоте угрозы преждевременных родов между подгруппами не было (значения указаны для участниц, завершивших беременность к настоящему моменту): IA — 5 (30,0%) и IB — 6 (24,0%), IIA — 6 (30,0%) и IIБ — 4 (20,0%). Для других акушерских осложнений, характерных для второй половины беременности (преэклампсия, отечный синдром, нарушение гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе, задержка роста плода и др.) статистически значимые различия между группами также не выявлены.

Прежде чем представить данные по некоторым аспектам психоэмоционального состояния беременных, необходимо обратиться к базовым понятиям. Психоэмоциональное состояние — особая форма психических состояний человека с преобладанием эмоционального реагирования по типу доминанты. Эмоциональные проявления в реагировании на действительность регулируют самочувствие и функциональное состояние индивида. Дефицит эмоций снижает активность ЦНС и может явиться причиной ухудшения работоспособности. Чрезмерное влияние эмоциогенных факторов способно вызвать состояние нервно-психического напряжения и срыв высшей нервной деятельности. Оптимальное эмоциональное возбуждение — условие готовности к деятельности и ее благоприятного для здоровья осуществления.

В 1960-е гг. И.А. Аршавский применил «принцип доминантности» для объяснения изменений, происходящих в организме беременной, возникающих после имплантации, и впервые ввел термин «материнская доминанта». Последняя включает в себя последовательно сменяющие друг друга доминанты: беременности (гестационная доминанта), родов (родовая доминанта) и послеродового периода (лактационная доминанта).

Гестационная доминанта имеет два компонента: физиологический и психологический [9]. ПКГД представляет собой совокупность механизмов психической саморегуляции, включающихся у женщины при беременности, направленных на сохранение гестации и создание условий для разви-

тия будущего ребенка, формирующих отношение женщины к своей беременности, ее поведенческие стереотипы.

И.В. Добряков (1996) после изучения анамнестических сведений и клинико-психологических наблюдений за беременными выделил 5 типов ПКГД: оптимальный, гипогестогнозический, эйфорический, тревожный и депрессивный [10]. Для оптимального типа ПКГД характерно ответственное, но без излишней тревоги отношение к своей беременности. Женщины с гипогестогнозическим типом ПКГД не склонны менять жизненный стереотип с наступлением беременности; они продолжают вести активный образ жизни, много работать, могут пренебрегать рекомендациями врача.

Эйфорический тип ПКГД отмечается у женщин с истерическими, демонстративными чертами личности, а также у длительно лечившихся от бесплодия. Женщины претенциозны, требуют от окружающих повышенного внимания, выполнения прихотей; врачей и курсы дородовой подготовки посещают, но далеко не ко всем советам прислушиваются и не все рекомендации выполняют.

Тревожный тип ПКГД характеризуется высоким уровнем тревоги у беременных, что влияет на их соматическое состояние. Тревога может быть оправданной и понятной (наличие острых или хронических заболеваний, дисгармоничные отношения в семье, неудовлетворительные материально-бытовые условия и т. п.).

Депрессивный тип ПКГД проявляется, прежде всего, резко сниженным фоном настроения; женщина, мечтавшая о материнстве, может начать утверждать, что теперь не хочет этого, не верит в свою способность выносить и родить здорового ребенка, считает, что беременность «кизуродовала ее», боится умереть в родах, боится быть покинутой мужем, часто плачет [10, 11].

При анализе научных исследований, в которых использовалась данная методика, большинство авторов [12, 13] выделяют несколько подтипов основных видов ПКГД с оценкой их влияния на течение гестации (рис. 1).

Подтипы ПКГД следует выделять для более четкого деления беременных на психокоррекционные группы [12, 13].

Распределение подтипов ПКГД в проведенном нами исследовании представлено в таблице 2 и на рисунке 2.

При анализе полученных данных (см. рис. 1 и 2) следует отметить, что в обеих группах обследованных преобладали подтипы ПКГД, которые можно отнести к группам благоприятного течения гестации. При анализе с учетом возраста выявлено, что ПКГД, соответствующий оптимальному типу, определялся у 80,0% участниц подгруппы IIA и у 50,1% из подгруппы IA ($p = 0,03$).

Типы ПКГД, соответствующие группе умеренного риска, оказались наиболее характерны для забеременевших после ЭКО оптимального репродуктивного возраста (23,3%, $p = 0,02$ для отличия от подгруппы IIA).

Рис. 1. Условная типология подтипов психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД)



Таблица 2

Распределение подтипов психологического компонента гестационной доминанты у обследованных женщин, n (%)

Подтипы	IA (n = 30)	IB (n = 30)	IIA (n = 20)	IIB (n = 20)
Преимущественно оптимальный	4 (13,3)	9 (30,0)	8 (40,0)*	5 (25,0)
Оптимально-эйфорический	11 (36,8)	4 (13,3)	8 (40,0)	7 (35,0)
Оптимально-гипогестогнозический	2 (6,7)	10 (33,4)	1 (5,0)**	1 (5,0)**
Оптимально-тревожный	4 (13,3)	3 (10,0)	0**	0**
Преимущественно эйфорический	1 (3,3)	0	0**	0**
Эйфоро-оптимальный	4 (13,3)	0	1 (5,0)**	2 (10,0)**
Гипогестогнозо-оптимальный	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (5,0)**	1 (5,0)**
Тревожно-оптимальный	0	0	1 (5,0)**	0**
Смешанный	2 (6,7)	1 (3,3)	0**	4 (20,0)**
Смешано-тревожный	1 (3,3)	2 (6,7)	0**	0**

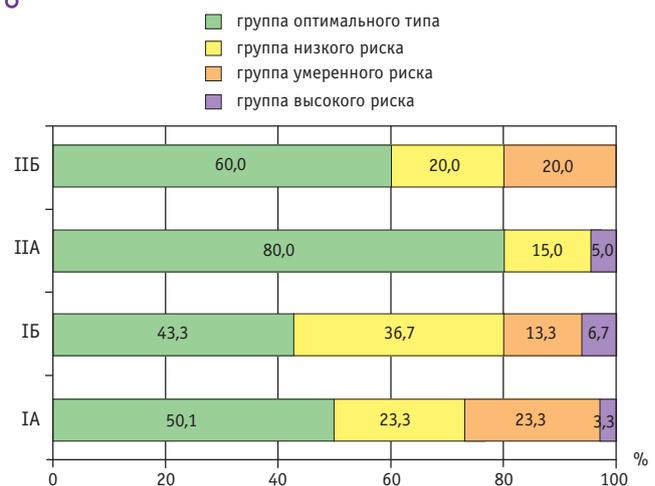
* Отличие от подгруппы IA статистически значимо (p = 0,03).

** Анализ статистической значимости различий невозможен из-за недостаточного количества наблюдений.

Между подгруппами IB и IIB значимых различий не было (p > 0,05).

При оценке составляющих подтипов ПКГД получены следующие результаты. У женщин из группы ЭКО оптимального

Рис. 2. Распределение подтипов психологического компонента гестационной доминанты по группам риска у обследованных беременных



репродуктивного возраста более выражена тревожная составляющая (23,3%) в сравнении с аналогичной возрастной подгруппой группы сравнения (5,0%) (p = 0,0026). Повышенную тревожность и депрессивность нетрудно выявить врачу женской консультации, однако беременные с этим типом ПКГД далеко не всегда получают адекватную помощь [11].

Для женщин старшей возрастной группы, забеременевших после ЭКО, более характерен гипогестогнозический компонент ПКГД, чем в аналогичной по возрасту подгруппе сравнения — 36,7% против 10% (p = 0,035); у них также отмечается тенденция к тревожности, которой нет в подгруппе IIB (p = 0,05), что может говорить о «негативном багаже», накопленном при лечении бесплодия, и о неадекватном принятии родительства [14].

Цель анкетирования с использованием HADS — выявление скрытой тревожности и депрессии у женщин с благоприятными или пограничными типами ПКГД. Преимущества этой шкалы заключаются в простоте применения и обработки, а также в высокой дискриминантной валидности в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии [15]. При изолированном анализе данных, полученных при использовании

HADS, значимые различия между женщинами, забеременевшими в результате ЭКО и спонтанно, получить не удалось из-за недостаточного количества наблюдений (табл. 3). Однако, учитывая совокупность данных анкетирования по двум методикам, были сформированы группы, которым показана консультация психолога с целью более глубокого изучения психоэмоционального состояния и принятия решения о соответствующей коррекции (рис. 3).

Наличие типа ПКГД, относящегося к неблагоприятному, а также сочетание благоприятного типа ПКГД и повышенной тревожности или депрессивности по результатам тестирования с использованием HADS расценивалось как показание к психологическому консультированию (см. рис. 3).

Значимых различий в количестве женщин обеих групп, которым показана консультация психолога (см. рис. 3), не было ($p > 0,05$). Однако психологическая поддержка показана женщинам старшего репродуктивного возраста, забеременевшим спонтанно, в 1,7 раза чаще, чем участницам того же возраста из группы ЭКО ($p = 0,15$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Л.Н. Рабовалюк и соавт. [16], в котором указывается, что возраст женщины является одним из определяющих факторов формирования оптимального типа ПКГД. У юных девушек в возрасте до 20 лет и у женщин после 35 лет наиболее часто фиксируются типы ПКГД, относящиеся к группе неблагоприятного влияния на течение гестации, что требует грамотного психологического сопровождения. Лучшие показатели у женщин позднего репродуктивного периода, забеременевших в результате ЭКО, вероятно, связаны с тем, что эти беременные были желанными и запланированными.

Нами проведен корреляционный анализ влияния неблагоприятного психоэмоционального состояния на частоту акушерских осложнений (угрозы прерывания беременности по триместрам, преэклампсии, задержки роста плода, нарушения гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном комплексе) у женщин после ЭКО. В подгруппе оптимального возраста выявлена средняя положительная взаимосвязь ($r = 0,6$ при $p < 0,05$) только между наличием угрозы прерывания в I триместре и неблагоприятным психоэмоциональным состоянием. Во II триместре беременности данная взаимосвязь сохраняется, но менее выражена ($r = 0,4$ при $p < 0,05$), что может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии негативного психоэмоционального состояния на течение гестации. Для подгруппы старшего репродуктивного возраста данная взаимосвязь не обнаружена ($r \leq \pm 0,3$ при $p < 0,05$). Мы также попытались выяснить, влияет ли число неудачных попыток ЭКО и количество беременностей, не завершившихся рождением живых детей, на психологическое состояние наблюдаемых. Полученные нами результаты значимого влияния не показали ($r \leq \pm 0,3$ при $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для обеспечения оптимального течения беременности, наступившей в результате ЭКО, следует принимать во внимание следующие факты.

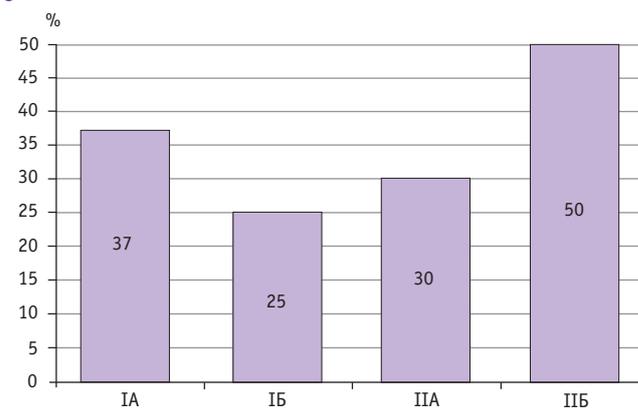
ЛИТЕРАТУРА

1. Зайнулина М.С., Коган И.Ю., Мирашвили М.И., Рзаева Р.Н. К вопросу об особенностях течения беременности после экстракорпорального оплодотворения. Журн. акушерства и женских болезней. 2011; 5(9): 39–45. [Zajnulina M.S., Kogan I.Ju., Mirashvili M.I., Rzaeva R.N. K voprosu ob osobennostjah techenija beremennosti posle jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija. Zhurn. akusherstva i zhenskih boleznej. 2011; 5(9): 39–45. (in Russian)]

Частота выявления тревоги и депрессии у обследованных беременных, n (%)

Под-группы	Субклиническая тревога	Выраженная тревога	Субклиническая депрессия	Выраженная депрессия
IA (n = 30)	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10,0)	1 (3,3)
IB (n = 30)	2 (6,7)	0	2 (6,7)	0
IIA (n = 20)	2 (10,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
IIБ (n = 20)	4 (20,0)	0	2 (10,0)	0

Рис. 3. Женщины, которым показана консультация психолога, %



У женщин, забеременевших после ЭКО, чаще отмечается угроза прерывания. Выявлено, что нестабильное психоэмоциональное состояние наиболее часто сочетается с угрозой прерывания беременности в I и II триместрах у женщин оптимального репродуктивного возраста после ЭКО.

После ЭКО 76,7% беременных имеют психологический компонент гестационной доминанты (ПКГД), соответствующий вариантам нормы. Однако типы ПКГД, которые можно отнести к благоприятным, имеют лишь 50,1% женщин оптимального репродуктивного возраста и 43,3% беременных старшей возрастной группы. Неблагоприятные типы ПКГД встречаются у 26,6% женщин оптимального репродуктивного возраста и у 20,0% участниц старшего репродуктивного возраста основной группы, что требует психологической коррекции. При этом тревожный компонент присутствует примерно у каждой 5-й беременной после ЭКО оптимального репродуктивного возраста, а гипогестогнозический компонент — примерно у каждой 3-й женщины позднего репродуктивного возраста.

Женщинам с психоэмоциональным состоянием, относящимся к группе неблагоприятного влияния на течение беременности, рекомендована консультация психолога с целью более глубокого изучения психологического состояния и принятия решения о необходимости психологической коррекции.

2. Qin J.B., Sheng X.Q., Wu D., Gao S.Y., You Y.P., Yang T.B. et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(2): 285–301. DOI: 10.1007/s00404-016-4250-3

3. Абрамченко В.В. Психосоматическое акушерство. СПб.: СОТИС; 2001. 320 с. [Abramchenko V.V. Psihosomaticheskoe akusherstvo. SPb.: SOTIS; 2001. 320 s. (in Russian)]

4. Васильева В.В., Авруцкая В.В. Особенности психоэмоционального статуса женщин при физиологической и осложненной беременности и программа их психологического сопровождения. Психол. журн. 2008; 3: 110–19. [Vasil'eva V.V., Avruckaja V.V. Osobennosti psihojemotsional'nogo statusa zhenshhin pri fiziologicheskoi i oslozhnennoj beremennosti i programma ih psihologicheskogo soprovozhdenija. Psihol. zhurn. 2008; 3: 110–19. (in Russian)]
5. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Чухарева Н.А. Психоэмоциональные расстройства при беременности. Необходимость их коррекции. Рус. мед. журн. Неврология. 2009; 20: 1386–9. [Tjutjunnik V.L., Mihajlova O.I., Chuhareva N.A. Psihojemotsional'nye rasstrojstva pri beremennosti. Neobhodimost' ih korrekcii. Rus. med. zhurn. Nevrologija. 2009; 20: 1386–9. (in Russian)]
6. Gourounti K. Psychological stress and adjustment in pregnancy following assisted reproductive technology and spontaneous conception: a systematic review. Women Health. 2016; 56(1): 98–118. DOI: 10.1080/03630242.2015.1074642
7. Gourounti K., Anagnostopoulos F., Lykeridou K., Griva F., Vaslamatzis G. Prevalence of women's worries, anxiety, and depression during pregnancy in a public hospital setting in Greece. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2013; 40(4): 581–3.
8. Решетова Т.В., Ермолаева О.С., Троиц Е.Б., Кузьмичев В.С. Психологические факторы и результат лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий. Современные исследования социальных проблем (электрон. науч. журн). 2015; 7(51). <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-factory-i-rezultat-lecheniya-metodami-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij> (дата обращения — 26.04.2018). [Reshetova T.V., Ermolaeva O.S., Troic E.B., Kuz'michev V.S. Psihologicheskie factory i rezul'tat lechenija metodami vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. Sovremennye issledovanija social'nyh problem (jelektron. nauch. zhurn. 2015; 7(51). <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-factory-i-rezultat-lecheniya-metodami-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij> (data obrashcheniya — 26.04.2018). (in Russian)]
9. Сорокина Т.Т. Роды и психика: практическое руководство. Минск: Новое знание; 2003. 351 с. [Sorokina T.T. Rody i psihika: prakticheskoe rukovodstvo. Minsk: Novoeznanie; 2003. 351 s. (in Russian)]
10. Добряков И.В. Перинатальная психология. СПб.: Питер; 2010. 272 с. [Dobryakov I.V. Perinatal'naja psihologija. SPb.: Piter; 2010. 272 s. (in Russian)]
11. Эйдемиллер Э.Г. Детская психиатрия. Учебник для вузов. СПб.: Питер; 2004. 1120 с. [Jejdemiller Je.G. Detskaja psihiatrija. Uchebnik dlja vuzov. SPb.: Piter; 2004. 1120 s. (in Russian)]
12. Рабовалюк Л.Н. Выделение подтипов ПКГД на основе теста отношений беременной И.В. Добрякова. Социосфера. 2008; 4: 124–36. [Rabovaljuk L.N. Vydelenie podtipov PKGD na osnove testa otnoshenij beremennoj I.V. Dobryakova. Sociosfera. 2008; 4: 124–36. (in Russian)]
13. Лохина Е.В. Особенности психоэмоционального состояния беременных и формирование психологического компонента гестационной доминанты в третьем триместре беременности. Соврем. пробл. науки и образования. 2013; 2. www.science-education.ru/ru/article/view?id=9058 (дата обращения — 26.04.2018). [Lohina E.V. Osobennosti psihojemotsional'nogo sostojanija beremennyh i formirovanie psihologicheskogo komponenta gestacionnoj dominanty v tret'em trimester beremennosti. Sovrem. probl. nauki i obrazovanija. 2013; 2. www.science-education.ru/ru/article/view?id=9058 (data obrashcheniya — 26.04.2018). (in Russian)]
14. Якупова В.А., Захарова Е.И. Внутренняя материнская позиция женщин, беременность которых наступила с помощью ЭКО. Нац. психол. журн. 2015; 1(17): 96–104. [Jakupova V.A., Zaharova E.I. Vnutrennjaja materinskaja pozicija zhenshhin, beremennost' kotoryh nastupila s pomoshh'ju JeKO. Nac. psihol. zhurn. 2015; 1(17): 96–104. (in Russian)]
15. Zigmund A.S., Snaith R.P. The Hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67(6): 361–70.
16. Рабовалюк Л.Н., Кравцова Н.А. Возраст как один из факторов, определяющих психологический компонент гестационной доминанты. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012; 4(15). http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2012_4_15/nomer/nomer06.php (дата обращения — 26.04.2018). [Rabovaljuk L.N., Kravcova N.A. Vozrast kak odin iz faktorov, opredelajushhij psihologicheskij component gestacionnoj dominanty. Medicinskaja psihologija v Rossii: jelektron. nauch. zhurn. 2012; 4(15). http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2012_4_15/nomer/nomer06.php (data obrashcheniya — 26.04.2018). (in Russian)]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	мРНК	— матриксная рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ОР	— относительный риск
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ОШ	— отношение шансов
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ИЛ	— интерлейкин	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ИМТ	— индекс массы тела	СД	— сахарный диабет
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ИФА	— иммуноферментный анализ	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИФН	— интерферон	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	ЦНС	— центральная нервная система
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	Ig	— иммуноглобулин



Межрегиональные конференции РОАГ «Женское здоровье» — площадка для последипломного образования врачей

Во втором полугодии 2018 года состоялись три межрегиональные конференции РОАГ «Женское здоровье» в Пензе, Воронеже и Красноярске и одна международная конференция РОАГ «Женское здоровье» в Минске.

Организаторы — местные органы управления здравоохранением, вузы, региональные ассоциации; технический организатор — ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ».

Все конференции интегрированы в систему непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ.

В конференциях приняли участие более 750 делегатов, 39 лекторов из разных городов страны, а также более 450 зрителей онлайн-трансляций.

На каждой конференции работала выставка фармацевтических компаний. Генеральным спонсором выступила компания «Эбботт», главным спонсором — компания «Байер».

Научные программы мероприятий формировались на основе междисциплинарного подхода по тематическим секциям: актуальные задачи акушерско-гинекологической и перинатальных служб, пути снижения материнской и перинатальной смертности, работа перинатальных центров как системообразующего звена акушерско-гинекологической службы; ведение беременных женщин групп риска, улучшение исходов при невынашивании беременности, пренатальная профилактика перинатальных потерь, нутрициальное программирование, преэклампсия, кровотечения в послеродовом периоде, репродуктивные проблемы оперированной матки, прогностические критерии полноценности рубца на матке; гормонально-зависимые состояния и заболевания, коррекция гормональных нарушений в различные периоды жизни женщины, гормональная поддержка в менопаузальный период как залог здорового долголетия, консультирование по гормональной контрацепции пациенток с особыми потребностями; инфекции репродуктивной системы женщины. Обсуждали и другие темы: трофобластическую болезнь во время беременности, стратегию первичной профилактики злокачественных новообразований, скрининговые программы при заболеваниях молочных желез и при профилактике рака шейки матки, характеристику и профилактику онкологических заболеваний у беременных. Полные версии научных программ смотрите на сайте www.gynecology.school.

IX межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» 14 сентября 2018 г. в Пензе

Организаторы: Министерство здравоохранения Пензенской области, РОАГ, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ.

Председатели организационного комитета: Чижова О.В., Фаткуллин И.Ф., Романова Л.В., Митрошин А.Н., Герасенко С.М., Мысяков В.Б., Штах А.Ф., Пекарев О.Г.

Количество участников — более 250, просмотров онлайн-трансляции — 200.

География аудитории: Пензенская, Самарская и Саратовская области, Республика Мордовия.

Лекторы: Козлов П.В., Курмачева Н.А., Маркелова А.Н., Олина А.А., Тюленев Ю.А., Чернуха Г.Е., Чечнева М.А., Ших Е.В.

X межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» 11 октября 2018 г. в Воронеже

Организаторы: Департамент здравоохранения Воронежской области, РОАГ, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

Председатели организационного комитета: Самофалова О.В., Пекарев О.Г., Коротких И.Н.



Пекарев О.Г. на пленарном заседании

Количество участников — более 240, просмотров онлайн-трансляции — 250.

География аудитории: Воронежская, Липецкая, Курская, Тамбовская и Белгородская области.

Лекторы: Енькова Е.В., Козлов П.В., Медведева И.Н., Минаев Н.Н., Орлова С.В., Посисеева Л.В., Чернуха Г.Е., Чечнева М.А., Чистотинова Т.Г., Ших Е.В., Шкарупа Д.Д.

XI межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» 8 ноября 2018 г. в Красноярске

Организаторы: Министерство здравоохранения Красноярского края, РОАГ, Ассоциация акушеров-гинекологов Красноярского края; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ.

Председатели организационного комитета: Слепнева Г.З., Шагеева Г.А., Пекарев О.Г., Цхай В.Б.

Количество участников — более 250.

География аудитории: Красноярский край, Республика Тыва, Республика Хакассия, Томская область.

Лекторы: Базина М.И., Дубровина С.О., Жирова Н.В., Киселева Е.Ю., Кулешов В.М., Макаренко Т.А., Маркелова Е.В., Протасова А.Э., Сандакова Е.А., Тапильская Н.И., Тюленев Ю.А.

График проведения конференций РОАГ «Женское здоровье» в 2019 г. размещен на сайте www.gynecology.school. ■

Организационный комитет
www.gynecology.school





В Минске состоялась первая международная конференция РОАГ «Женское здоровье»

2 ноября 2018 г. в Минске состоялась международная конференция РОАГ «Женское здоровье». Организаторы: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Российское общество акушеров-гинекологов, Белорусское медицинское общественное объединение «Репродуктивное здоровье». Технический организатор — ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ», информационную поддержку обеспечили научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология и журнал «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа».

Председатели организационного комитета

- Серов Владимир Николаевич — академик РАН, профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), заслуженный деятель науки Российской Федерации.
- Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.
- Богдан Елена Леонидовна, начальник Главного управления организации медицинской помощи и экспертизы Министерства здравоохранения Республики Беларусь.
- Баранов Игорь Иванович, профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов.
- Занько Сергей Николаевич, профессор, депутат Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь, председатель белорусского медицинского общественного объединения «Репродуктивное здоровье», заслуженный деятель науки Республики Беларусь.

Открыла работу конференции Светлана Юрьевна Нагибович: «Разрешите поблагодарить наших российских гостей, которые приехали, чтобы обменяться умениями на уровне национальных учреждений здравоохранения... Мы рады тому, что сегодня две школы акушерства и гинекологии позволяют нам много узнать и сделать шаг вперед в нашем развитии».

От имени российских коллег с приветственными словами к участникам обратился Лев Андреевич Ашрафян: «Мне очень приятно, что инициатором такого форума, который сегодня проходит под эгидой РОАГ, стал Геннадий Тихонович Сухих, директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Подобные форумы имеют очень большое значение, и сегодня мы совместно делаем первый шаг к сотрудничеству, от которого, я уверен, выиграют и белорусское, и российское здравоохранение».

Сергей Николаевич Занько отметил: «Мы приложили много усилий, чтобы сегодняшнее действие, предложенное российскими коллегами и нашей ассоциацией, состоялось.

Исторически нас связывают не только общий язык и культура, но и единые принципы образования и единые школы, во многом схожие подходы к решению демографических, акушерско-гинекологических и педиатрических проблем».

Научная программа мероприятия была сформирована с учетом актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатологии и разделена на секции: «Контраверсии и тренды перинатальной медицины», «Осложненная беременность: дискуссионные вопросы», «Беременность и роды высокого риска: возможности профилактики и коррекции нарушений», «Актуальные вопросы диагностики и терапии гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста», «Нерешенные вопросы гинекологической эндокринологии», «Биоценоз влагалища и инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза», «Профилактика онкологических заболеваний», мастер-класс и клинический разбор сложных ситуаций в практике акушера-гинеколога (с полной версией программы можно ознакомиться на сайте www.gynecology.school).

Лекторами на мероприятии стали 30 специалистов акушерско-гинекологической службы и смежных направлений из России (Москва, Санкт-Петербург), Республики Беларусь (Минск, Витебск), Украины (Киев).

Министерство здравоохранения Республики Беларусь оказало поддержку в виде издания и рассылки Приказа по лечебно-профилактическому учреждению города и области о направлении на мероприятие профильных специалистов.

В конференции приняли участие более 400 делегатов из Беларуси, России и Украины: практикующие врачи акушеры-гинекологи, эндокринологи, заведующие профильными отделениями медицинских учреждений, учащиеся медицинских вузов по профильным направлениям, представители органов управления здравоохранением.



Представленная научная информация вызвала огромный интерес аудитории

В рамках мероприятия работала выставка фармацевтических компаний.

Надеемся, что научные цели конференции достигнуты: состоялся диалог ведущих специалистов акушерско-гинекологической службы России, Республики Беларусь и Украины, а обсуждение актуальных тем окажет положительное влияние на профессиональную деятельность врачей.

Организационный комитет
www.gynecology.school

