

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Краснопольский В. И.
Курцер М. А.
Радзинский В. Е.
Боронина Л. Г.
Хамошина М. Б.
Власов П. Н.
Петрухин В. А.
Волкова Н. И.
Зароченцева Н. В.
Иловайская И. А.
Куценко И. И.
Ткаченко Л. В.
Галина Т. В.
Джериева И. С.
Лебедеико Е. Ю.
Михельсон А. Ф.
Свиридова Н. И.
Вартанян Э. В.
Зекцер В. Ю.
Феоктистова Т. Е.
Девятова Е. А.
Кравцова Е. И.
и другие

Фаина Константиновна Тетелютина

Интервью с профессором, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Ижевской государственной медицинской академии Минздрава России читайте на с. 32–33

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 7 (124), 2016

При поддержке ассоциаций:



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
№ 7 (124), 2016 год

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

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
ХАМОШИНА М. Б.

Главный редактор выпуска
РАДЗИНСКИЙ В. Е.

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
АНДРЕЕВА Е. Н.
АНЦИФЕРОВ М. Б.
ДЕДОВ И. И.
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
ПЕТУНИНА Н. А.
ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.
РАДЗИНСКИЙ В. Е.
САВЕЛЬЕВА Г. М.
СЕРОВ В. Н.
СУТУРИНА Л. В.
ФАТКУЛЛИН И. Ф.
ШЕСТАКОВА М. В.

Научные редакторы
Аксененко В. А., д. м. н., профессор
Андреева Е. Н., д. м. н., профессор
Бурмукулова Ф. Ф., д. м. н.
Духин А. О., д. м. н., профессор
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Назаренко Т. А., д. м. н., профессор
Покуль Л. В., д. м. н.
Полужков М. Г., к. м. н., доцент
Сохова З. М., к. м. н.

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

Редакция
redaktor@rusmg.ru

Фото на первой обложке и с. 32 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

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

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

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

■ — на правах рекламы.

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 цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 12 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 7 (124), 2016 ГОД

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 4–9 **Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis?**
Радзинский В. Е., Хамошина М. Б.
- 10–14 **Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе.**
Куценко И. И., Мусольянц Р. А., Кравцова Е. И., Холина Л. А.
- 15–20 **Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе.**
Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И.
- 21–26 **Вакцинация против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: современные представления.**
Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Кещьян Л. В.
- 27–31 **Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия.**
Михельсон А. Ф., Феоктистова Т. Е., Лебедево Е. Ю., Михельсон А. А., Синельник Е. А., Акименко М. А.

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 32–33 Профессор Ф. К. Тетелютина: «Внедрение на клинических базах нашей кафедры алгоритма оказания помощи беременным, роженицам и родильницам с сердечно-сосудистыми заболеваниями привело к резкому сокращению материнской смертности...»

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

- 34–38 **Оценка вероятности успеха имплантации при экстракорпоральном оплодотворении.**
Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартамян Э. В.
- 39–44 **Скрининг анеуплоидий у преимплантационных эмбрионов с использованием высокопроизводительного секвенирования.**
Глинкина Ж. И., Курцер М. А., Младова Е. С., Овчинникова М. М., Высоцкий А. Ю., Троценко И. Д.

АКУШЕРСТВО

- 45–51 **Рациональное использование антимикробных препаратов в акушерской практике.**
Осипчук Д. О., Жилин А. В., Пастухова Т. П., Боронина Л. Г.
- 53–56 **Шкала риска сверххранения преждевременных родов.**
Гондаренко А. С., Галина Т. В., Смирнова Т. В., Кузнецова О. А., Маркрян Н. М., Обуканг А.
- 57–60 **Родоразрешение беременных с последствиями черепно-мозговой травмы.**
Краснопольский В. И., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Н., Волинкин А. А., Власов П. Н.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 61–66 **Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области.**
Гурьев Д. Л., Степанова Е. М., Солоухина О. Е., Синкевич Л. А., Мурадова М. А., Ершова Ю. В.
- 67–72 **Оценка плейотропных эффектов мелатонина при лечении инсомнии у мужчин с метаболическим синдромом, работающих посменно.**
Джериева И. С., Волкова Н. И.
- 73–77 **Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы.**
Иловайская И. А., Михайлова Д. С., Зекцер В. Ю.

77 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

78–80 НОВОСТИ

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

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

Issue Editor-in-Chief
V. E. RADZINSKIY

Editorial Board
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology

E. N. ANDREEVA
M. B. ANTSIFEROV
I. I. DEDOV
G. A. MEL'NICHENKO
N. A. PETUNINA
V. N. PRILEPSKAYA
V. E. RADZINSKIY
G. M. SAVELIEVA
V. N. SEROV
L. V. SUTURINA
I. F. FATKULLIN
M. V. SHESTAKOVA

Science Editors

V. A. Aksenenko
E. N. Andreeva
F. F. Burumkulova
A. O. Dukhin
I. N. Kostin
T. A. Nazarenko
L. V. Pokul
M. G. Poluektov
Z. M. Sokhova

Journal Director

E. G. Antoniad, antoniadi@rusmg.ru

Editorial Board:

redaktor@rusmg.ru

Photos: front cover, page 32 come from Nonprofit Partnership RUSMEDICAL GROUP archive

Journal Central Office

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

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

Certificate of mass-media registration
ПМ Ф077-31946 issued April 23, 2008

■ This is paid promotional information.

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 factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 12 issues a year
Circulation: 10,000 copies

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

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

GYNECOLOGY

- 4–9 **Unsolved Problems in Modern Gynecology: Quo vadis?**
V. E. Radzinskiy, M. B. Khamoshina
- 10–14 **Serotonin and Cytokine Status of Patients with Chronic Pelvic Pain Associated with Peritoneal Endometriosis.**
I. I. Kutsenko, R. A. Musolyants, E. I. Kravtsova, L. A. Kholina
- 15–20 **Current Approaches to Treating Endometrial Hyperplasia in Perimenopausal Patients with Chronic Endometritis.**
L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova
- 21–26 **Human Papillomavirus Vaccine and Cervical Cancer: Present-Day Ideas.**
N. V. Zarochentseva, Yu. M. Belaya, L. V. Keshchian
- 27–31 **Effect of Estradiol Valerate and Dienogest Combination on the Relapse Rate of Hormone-Sensitive Endometrial Polyps.**
A. F. Mikhelson, T. E. Feoktistova, E. Yu. Lebedenko, A. A. Mikhelson, E. A. Sinelnik, M. A. Akimenko

INTERVIEW

- 32–33 Prof. F. K. Tetelyutina: "An algorithm of care for women with cardiovascular diseases during pregnancy, labor and postpartum period implemented at our department's clinical sites helped significantly reduce maternal mortality..."

REPRODUCTIVE MEDICINE

- 34–38 **Assessing Chances of Successful Implantation in In-Vitro-Fertilization.**
E. A. Devyatova, K. A. Tsaturova, E. V. Vartanyan
- 39–44 **Using Next-Generation Sequencing Technology for Aneuploidy Screening in Preimplantation Embryos.**
Zh. I. Glinkina, M. A. Kurtser, E. S. Mladova, M. M. Ovchinnikova, A. Yu. Vysotsky, I. D. Trotsenko

OBSTETRICS

- 45–51 **Optimal Use of Antibacterial Agents in Obstetric Practice.**
D. O. Osipchuk, A. V. Zhilin, T. P. Pastukhova, L. G. Boronina
- 53–56 **Scale for Assessing Risk of Extremely Preterm Birth.**
A. S. Gondarenko, T. V. Galina, T. V. Smirnova, O. A. Kuznetsova, N. M. Markaryan, A. Obukang
- 57–60 **Specific Approaches to Delivery in Women with Sequelae of Head Injury.**
V. I. Krasnopolsky, V. A. Petrukhin, K. N. Akhvediani, A. A. Volynkin, P. N. Vlasov

ENDOCRINOLOGY

- 61–66 **Implementing Federal Clinical Protocol "Gestational Diabetes Mellitus" in Yaroslavl Region.**
D. L. Guriev, E. M. Stepanova, O. E. Soloukhina, L. A. Sinkevich, M. A. Muradova, Yu. V. Ershova
- 67–72 **Assessment of Pleiotropic Effects of Melatonin When Used for the Treatment of Insomnia in Men with Metabolic Syndrome Who Work in Shifts.**
I. S. Dzherieva, N. I. Volkova
- 73–77 **Effects of Progesterone and its Analogs on the Functional Status of the Central Nervous System.**
I. A. Ilovayskaya, D. S. Mikhaylova, V. Yu. Zektser

77 LIST OF ABBREVIATIONS

78–80 NEWS

Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis?

В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Unsolved Problems in Modern Gynecology: Quo vadis?

V. E. Radzinskiy, M. B. Khamoshina

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

*То немногое, что известно в мире о медицине,
известно очень немногим врачам.
Габриэль Гарсиа Маркес*

*Решение проблемы — это не ответ, а вопрос.
Нильс Бор*

Проблемы медицины в наши дни тесно переплетаются с социальными и демографическими [7, 27]. Несмотря на четкую тенденцию к снижению рождаемости во всем мире [17], в одних странах ввиду перенаселенности вынуждены регламентировать число детей в семье, в других — пытаются предотвратить депопуляцию. И в том и в другом случае медицинские аспекты, касающиеся деторождения, остаются чрезвычайно актуальными.

Современная гинекология, идеологический вектор которой направлен на здоровую фертильную женщину, не может существовать в отрыве от этой проблемы. Цифры сухой статистики говорят сами за себя: в 2015 году в России проживало 146,3 млн человек, и в его первом полугодии по сравнению с тем же периодом 2014 года население страны уменьшилось на 35 000 человек [28]. Средняя детность российских семей не превышает 1,8, в то время как для простого воспроизводства необходимо 2,15 ребенка в семье. Прогноз на текущее столетие весьма пессимистичен: к 2100 году население в РФ должно уменьшиться на четверть (на 24,0%) — со 146 млн человек в 2000 году до 111 млн человек в 2100 году [6].

Женщины, рожденные в 80-е годы, уже предположительно реализовали свой репродуктивный потенциал, что позволило ликвидировать «русский крест», но не более того [28]. А кто будет рожать в ближайшее десятилетие? По данным Росстата (2015), за последние двадцать лет доля детей и подростков в общей структуре населения снизилась на 24,8%, о чем мы заговорили одними из первых [17, 30]. В последние десять лет темп снижения этого показателя замедлился (от -19,2% до 2005 г. до -6,9% после 2005 г.), а с 2010 года он даже имеет тенденцию к росту (на 2,7%). Однако начиная с 2006 года и по сей день репродуктивный резерв нации в масштабах страны не достигает 20%, что является одним из самых серьезных показателей сохраняющейся угрозы депопуляции [29, 42].

«Свято место пусто не бывает». В современных социально-демографических условиях «проблему внутри проблемы» составляют мигранты, и практикующий гинеколог регулярно сталкивается с вопросами оплаты и легитимности оказания

как экстренной, так и плановой (в том числе дорогостоящей!) помощи лицам, не имеющим полиса и/или гражданства. Путей реального выхода из сложившейся ситуации пока нет.

На репродуктивном портрете нации лицо современной россиянки прикрыто плотной вуалью сформировавшегося в популяции эколого-репродуктивного диссонанса [34]. Действительно, за прошедшие без малого полтора столетия характеристики реализации репродуктивной функции женщины изменились коренным образом: менархе снизилось с 16–17 до 12–13 лет, среднее число рожденных детей уменьшилось вчетверо (с 7 на рубеже 19–20-го веков до 1,7 к концу второго десятилетия 21-го века), количество менструальных циклов, не завершаемых наступлением беременности, возросло более чем в 6,5 раза (с 60 до 400), соответственно число овуляций почти учетверилось. Вместе с тем общая продолжительность грудного вскармливания в течение жизни женщины с без малого 12 лет снизилась до года-полутора, максимум двух (и это при наличии в семье более одного ребенка) [34]. Налицо не предусмотренная природой гиперактивность репродуктивной оси, очевидные последствия которой имеют прямое отношение к деятельности гинекологических стационаров и женских консультаций (заболевания половых органов и молочных желез, бесплодие и репродуктивные потери, риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности) [13, 21]. Но есть и скрытая часть айсберга — износ системы, что проявляется более ранним наступлением менопаузы вплоть до развития преждевременной недостаточности яичников у женщин, на календаре репродуктивного периода жизни которых перевернуты еще далеко не все листы. И это притом, что в целом в популяции менопауза у сегодняшних пятидесятилетних наступает позже, чем у их бабушек и прабабушек [34]. Как сказано у Л. Н. Толстого, «... в бальную залу вошла старуха... 39 лет». Это было время, когда период климактерия начинался в 40 лет — в возрасте, в котором современные женщины еще всерьез примеряют на себя платье для беременных («не получится так — пойду на ЭКО»)!

Радзинский Виктор Евсеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, засл. деятель науки РФ. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

Следует признать, что корни эколого-генеративного диссонанса лежат глубоко в детстве и пубертате и уходят во внутриутробный период. Известно, что конечный уровень репродуктивного здоровья будущей матери определяют факторы, формирующие ее репродуктивный потенциал, состояние здоровья к концу пубертата — зоны ответственности гинеколога детского и подросткового возраста [17, 30]. Девушки-подростки сегодня намного более болезненны даже в сравнении со своими матерями, которые вдвое старше [17], что автоматически порождает целый ряд репродуктивно значимых проблем [42].

Традиционно к острым углам детской и подростковой гинекологии относят инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, ювенильную беременность и аборт, гиперандрогению, дисменорею, расстройства менструации, обусловленные нарушением становления менструального цикла [33]. Однако в последние годы у подростков все чаще регистрируются повторные (до 47% в общей структуре аборт до 19 лет!) и осложненные аборт, трофобластические заболевания, бесплодие и невынашивание беременности, эндометриоз, что также перекликается с проблемой эколого-репродуктивного диссонанса [21, 34].

ВОЗ постулирует три правила сохранения репродуктивного здоровья подростков:

- предупреждение нежелательной беременности — использование надежных методов контрацепции;
- предупреждение ИППП — использование презерватива;
- предупреждение отчаянных, необдуманных поступков — убеждение и здравый смысл [40].

Все три этих правила в равной мере применимы к проблеме непланируемой беременности, исходом которой у 8 из 10 юных и молодых женщин становится аборт [29].

Лучший аборт в любом возрасте — «аборт, которого не было» [24], под этим слоганом готов подписаться любой клиницист и организатор здравоохранения, равно как и просто врач и человек. Однако аборт, число которых у россиянок продолжает оставаться нецивилизованно большим, несут конкретную угрозу «репродуктивному завтра» страны, повышая (уровень доказательности — А) риск недонашивания беременности, преждевременных родов, преждевременного излития вод, рождения маловесного плода, приращения плаценты и эндометриоза/аденомиоза [21, 32]. Гинекологи в принципе работают ради того, чтобы акушеры не оставались без работы. Вместе с тем аборт остается одной из причин материнской смертности в России, неся ответственность за каждый восьмой случай материнских потерь. Вкупе с сепсисом — за каждый седьмой [36].

И здесь возникает вопрос: почему аборт, непланируемая беременность, которую можно предупредить, до сих пор остаются нерешенной проблемой современной гинекологии? Возможно, потому, что воинствующая гормонофобия (или все же равнодушие?) не позволяет всем так или иначе причастным к проблеме профилактики непланируемой беременности признать и осознать, что использование контрацепции, наряду с внедрением медикаментозного аборта, реально снижает материнскую смертность, а как инструмент регулирования интергенетического интервала — еще и перинатальную смертность [23].

Следует подчеркнуть, что на практике аборт в России по-прежнему преимущественно хирургический, вопреки реальному удешевлению и полной легитимности использования фармакологического аборта, имеющего огромный список преимуществ перед варварским по отношению

к эндометрию острым кюретажем, запускающим в его тканях каскад посттравматических изменений. Эти изменения имеют воспалительную (а впоследствии — аутоиммунную) подоплеку, а их типичным исходом является хронизация процесса [17, 18].

Доступность для женщин репродуктивного возраста, в том числе подростков, адекватной контрацептивной помощи сегодня позволяет не только снизить частоту (или вовсе исключить, если индекс Перля — ноль! [32]) аборта, его осложнений и риск возможных последствий непланируемой беременности (включая материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность) на уровне популяции, но и создать условия для прекоцепционной подготовки, а также обеспечить персонифицированное планирование беременности с учетом индивидуального акушерского и перинатального риска, который современные контрацептивы (гормональные, в частности) доказательно позволяют уменьшить [34, 37]. Актуально ли это для клинициста?

Накопленная база данных, основанных на доказательствах, свидетельствует, что современные низкодозированные оральные, прежде всего комбинированные, гормональные контрацептивы обладают поистине фантастическими возможностями в отношении охраны репродуктивного здоровья и повышения репродуктивного потенциала женского населения — от купирования анемического синдрома в результате снижения менструальной кровопотери до уменьшения риска рака эндометрия и яичников [23, 29]. Овариопротекция при лечении некоторых онкологических заболеваний, снижение частоты колоректального рака, ревматоидного артрита, язвы желудка, уменьшение риска доброкачественных дисплазий молочных желез, коррекция дисменореи и сексуальной дисфункции — вот далеко не полный перечень их достижений [13, 23]. Отдельные представители этого класса препаратов, в соответствии с инструкцией, способны излечить акне, избавить от предменструального синдрома и аномальных маточных кровотечений, снизить риск фолатзависимых дефектов нервной трубки [32]. Вместе с тем контрацепция («опять эти гормоны!») по-прежнему остается камнем преткновения современной гинекологии в масштабах страны. Страны, на территории которой заболеваемость расстройствами менструации с начала текущего столетия возросла на 68,4%, эндометриозом — на 85,9%, а женским бесплодием — на 76,4%! Казалось бы, чего не сделаешь в такой ситуации, но нет. Только не гормоны, «это вредно» [23]. Прав был Лев Николаевич Толстой: «Не бойся незнания, бойся ложного знания. От него все зло мира». Одним из путей решения проблемы, на наш взгляд, является последипломное образование специалистов, попытки оптимизации которого сегодня налицо.

Серьезной и, безусловно, нерешенной проблемой современного гинеколога остается организация его деятельности. Наряду с продолжающейся стандартизацией оказания помощи, совершенствованием клинических протоколов чрезвычайно остро стоит вопрос регламентирования работы с пациенткой. Реально в распоряжении клинициста 15 минут (от 12 до 22 минут, по данным опроса врачей московских женских консультаций [24]) на одну женщину — сегодня, особенно при необходимости внесения информации в компьютерную базу данных вручную, этого крайне мало. А когда же думать, проводить дифференциальную диагностику? Сказать пациентке лишний раз доброе слово? Эту проблему еще предстоит решать, и, надеемся, все же решить.

С чем чаще всего сталкивается практикующий врач, с чем женщины обращаются к гинекологу? Безусловно,

это выделения из половых путей (патологические бели), кровотечения, тазовые боли и диспареуния, бесплодие, реже — пролапс гениталий, недержание мочи и/или сексуальная дисфункция. Типичные клинические ситуации, но причин для каждой может быть несколько. Поэтому столь важно правильно определить главное направление диагностического поиска.

Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза у женщин — сложная и недостаточно изученная проблема с серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями [3] как во всем мире, так и в России, стране, где с начала текущего столетия зарегистрированная заболеваемость (больных с впервые в жизни установленным диагнозом на 1000 человек населения) болезнями мочеполовой системы возросла на 30,3% (2000 г. — 37,6; 2015 г. — 49,0%).

Казалось бы, о необходимости соблюдения принципа двухэтапной терапии при лечении вагинальных инфекций все уже сказано: изолированное и/или необоснованное применение антимикробных препаратов не только не снижает частоту дисбиотических нарушений, но, напротив, повышает риск инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе после оперативных вмешательств на шейке матки или промежности [20]. Причина данного парадокса заключается в усугублении уже имеющегося дисбаланса вагинального биоценоза, что вредит здоровью женщины порой больше, чем отсутствие такого лечения вообще [3, 19].

Все это перекликается с такой проблемой мирового масштаба, как антибиотикорезистентность. В широком ее смысле, резистентными ведь могут стать не только бактерии, но и грибки и другие микроорганизмы. В последние годы последствия нерационального применения антибиотиков (усугубление аутоиммунной агрессии, микотические поражения, развитие дисбиотических состояний, восходящее инфицирование) признаны чрезвычайными ввиду резкого снижения количества разрабатываемых и внедряемых в клиническую практику новых антимикробных препаратов и прогрессивно растущего числа ятрогенных осложнений (лекарственные гепатиты и пр.) [17].

Прежде всего инфекцию нужно **выявить и доказать, что он является возбудителем** инфекционно-воспалительного процесса. Однако в рутинной практике врач не только не всегда действует в соответствии с имеющимися клиническими протоколами, но и порой совершает действия, идущие вразрез со здравым смыслом. Один из реальных примеров — пациентка жалуется на боли в животе, температуры нет, патологические бели отсутствуют. В анамнезе пять вхождений в брюшную полость, в том числе тубэктомия справа, ЭКО, двойня, год и восемь месяцев назад кесарево сечение. Кормит грудью. Микроскопически — лейкоциты единичные, флора палочковая, споры дрожжевых грибков. Делается бактериологическое исследование — кишечная палочка 10^5 , грибки рода кандиды 10^8 , энтерококк 10^6 . Врач назначает левофлоксацин (Таваник) (!) на 5 суток, а к нему на всякий случай метронидазол + миконазол (Нео-Пенотран), хлоргексидин (Гексикон), лактогин (Вагилак) и лоратадин (Кларитин) — по 1 таблетке 3 раза в день. Лечим анализ? Наблюдение реальное, при этом, кстати, по поводу лактации на фоне левофлоксацина (Таваника) — никаких комментариев. И диагноза нет. А лечение — есть. Антибактериальное.

Пожалуй, ни одно воспалительное заболевание гениталий столь широко не обсуждалось в разрезе обоснованности антибактериальной терапии, как хронический эндометрит.

Исследователи последнего десятилетия единодушны: проблема хронического эндометрита чрезвычайно актуальна как для гинекологов амбулаторного звена (невываживание беременности, скудные менструации), так и для врачей стационаров (аномальные маточные кровотечения, развивающаяся беременность) и репродуктологов клиник ВРТ (необходимость дополнительного этапа подготовки к включению в программы ЭКО и ПЭ ввиду прогностически низкой рецептивности эндометрия) [8, 9].

Вместе с тем остаются нерешенными многие вопросы — от терминологии до верификации и лечения этого заболевания [17]. Оценка состояния эндометрия предусматривает использование УЗИ, гистероскопии, иммуногистохимических методов, бактериологического и ПЦР-исследования. Однако «золотым стандартом», безусловно, остается морфологическая верификация, а наиболее приемлемым алгоритмом диагностики — офисная гистероскопия и пайпель-биопсия [8].

По-прежнему много контраверсий в разработке алгоритмов комплексного подхода к лечению и ведению пациенток с ВЗОМТ, их реабилитации. Четкие критерии обоснования антибактериальной терапии, использование кавитированного ультразвуком раствора, физиолечение, ферментные препараты — далеко не полный перечень предметов интереса исследователей и клиницистов.

Среди всех как одну из наиболее острых следует обозначить проблему хронической тазовой боли [1, 15]. Она не решена во всем — от дефиниций до терапии. Несмотря на наличие отдельного раздела в МКБ-10, посвященного боли, ассоциированной с гинекологическими заболеваниями (класс XIV, N94), несмотря на существование хронической тазовой боли как самостоятельной нозологической единицы, ответ на вопрос «Почему гинекологи не выставляют этот диагноз?» остается за кадром. Его попросту нет. Вместе с тем если боль длится свыше 6 месяцев и сопровождается вовлечением в патологический процесс ЦНС, а посредством ее — всех систем организма, подходы к лечению кардинально меняются, менеджмент таких пациенток требует междисциплинарного и осмысленного подхода. Зачастую причина болевого синдрома надежно закамуфлирована и специалист «воюет» с верхушкой айсберга, типично выставляя диагноз ВЗОМТ, реже — эндометриоза, но вовсе забывая о варикозном расширении вен, синдроме Аллена — Мастерса, ортопедической дисфункции наконец [10, 15]. Между тем такие пациентки в первую очередь требуют адекватного обследования, обоснованного применения **визуализирующих методик** (прежде всего гистероскопии и лапароскопии, а также МРТ и КТ малого таза), позволяющих выставить правильный диагноз [2, 15, 21].

Диагностика сама по себе — проблема внутри проблемы, решение которой «не ответ, а вопрос» [43]. Затратность и/или инвазивность современных высокоинформативных методов исследования, пассивность врача и/или пациентки либо, напротив, чрезмерная активность (ПЦР — всем!) влекут за собой отсрочку постановки диагноза или гипердиагностику, что зачастую сопровождается хронизацией процесса, нарушением детородной функции, прогрессированием болезни или развитием ее осложнений, которые могут потребовать оперативного лечения [10, 21]. Не менее пагубны последствия врачебной агрессии, хирургической или фармакологической.

«Золотым стандартом» в диагностике большинства заболеваний органов малого таза остается **лапароскопия**, позволяющая определить характер и топик поражения и одновременно выполнить весь необходимый объем

хирургических лечебных мероприятий [21, 26]. Однако возможности эндоскопической хирургии сегодня все еще реализуются не в полной мере — отчасти ввиду недостаточных умений и навыков хирурга (известная грань проблемы — разрывы матки во время беременности или в родах после «выжигаются» миомэктомии [22]), отчасти из-за недоукомплектованности его рабочего места, отсутствия на практике круглосуточной возможности выполнить лапароскопическое вмешательство. Далеко не все современные энергии и технологии (интраоперационной профилактики спаечного процесса, например) доступны каждому практическому врачу. Вместе с тем было бы желание учиться: именно лапароскопическая хирургия одной из первых продемонстрировала огромные возможности хорошо оснащенных тренажерных центров, использования обучающих симуляционных методик.

Современный подход к оперативному лечению гинекологических заболеваний основан на органосохраняющем принципе, будь то миома матки, эндометриоз, доброкачественные заболевания придатков матки или синдром поликистоза яичников [22]. Сохранить орган, сберечь овариальный резерв либо вовсе не оперировать — вот постулаты современности, особенно у женщин репродуктивного возраста [5, 10]. Последнее стало возможным при появлении данных, основанных на доказательствах эффективности препаратов, позволяющих избежать оперативного вмешательства. Это и «старые знакомые» — внутриматочная терапевтическая левоноргестрел-выделяющая система [38], и более новые лекарственные средства — улипристала ацетат, диенгест [10, 22]. В ситуации, когда операция противопоказана или нежелательна, они могут стать незаменимыми помощниками врача, инструментом повышения качества жизни пациентки. Свою лепту в решение проблемы лечения миомы матки вносят резектоскопия, эмболизация маточных артерий, ФУЗ-абляция [22].

Качество жизни стоит во главе угла решения еще двух важнейших проблем современной гинекологии — пролапса гениталий и мочевого инконтиненции [16]. По данным, представленным почти десять лет назад на Коллегии МЗ РФ (2007), без малого треть женщин в стране нуждаются в коррекции несостоятельности тазового дна. Предпосылки к этому создают и акушерские травмы, и нежелание/неумение выполнять пластические операции в гинекологических стационарах [17, 20]. Есть данные, что при потребности порядка 1 850 000 таких операций их производят лишь у 600 000 пациенток.

Проблема пролапсов многогранна — это и выявление, и менеджмент пациенток, и выбор лечебной тактики, предусматривающей снижение вероятности рецидива в разных когортах женщин. Но общими для всех больных являются стойкое снижение качества жизни, формирование дисбиотического состояния микробиоты влагалища и высокая частота рецидивирующих вагинальных инфекций ввиду отсутствия главного механизма противoinфекционной защиты — сомкнутой половой щели, анатомической целостности влагалища и промежности [16]. По меткому выражению И. Н. Костина, если «во влагалище можно заглянуть, как в замочную скважину», операция необходима.

Многое из вышесказанного в полной мере применимо к пациенткам, которых приводит к врачу бесплодие. По данным популяционных исследований последних лет, с начала третьего тысячелетия частота бесплодного брака на территории РФ стабильно превышает пресловутый рубеж в 15%, определенный ВОЗ как уровень, при котором супру-

жеская инфертильность по влиянию на демографические показатели опережает суммарное воздействие невынашивания беременности и перинатальных потерь [11]. Цифры сегодняшнего дня — 18–21%, это означает, что каждая пятая (!) супружеская пара в стране хочет, но не может иметь детей. Не может — без оказания соответствующей помощи, без использования всего арсенала, которым располагает современная медицина для эффективного и быстрого преодоления инфертильности.

Современная концепция ведения бесплодных пар базируется на постулатах как можно более ранней верификации причин бесплодия и максимально быстрого использования адекватных лечебно-оздоровительных методов, включая ВРТ. Принято считать, что 40–60% бесплодных браков обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, 5–6% — мужчины, 27–48% — обоюдными нарушениями, у 5% пар причину инфертильности выявить не удается [39]. При стабильной частоте традиционных вариантов женского бесплодия — эндокринного, трубно-перитонеального, эндометриоз-ассоциированного — в последнее десятилетие существенно возросла роль сочетанных форм и мужского фактора, прежде всего в силу улучшения диагностических возможностей [1, 8, 9].

При этом клиницисты единодушны во мнении, что в основе патогенеза трудновывявляемых форм, равно как и низкой эффективности их преодоления, зачастую лежат морфофункциональные нарушения эндометрия, приводящие к дефектам его рецептивности, что хотя на практике недооценивается как врачами амбулаторного звена, так и работающими в клиниках ЭКО [8]. Поэтому принципиальное значение имеют как быстрота реализации программы обследования и лечения обоих супругов, так и ее полноценность, позволяющая детализировать причины инфертильности и вовремя использовать весь необходимый спектр ВРТ.

В целом эта идеология соответствует Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (далее — Порядок) [14], однако реализация его нередко нарушается в силу предшествующего «опыта» и недопонимания современных реалий. Выявление причины бесплодного брака и его лечение в территориальной женской консультации должны ограничиваться 6 месяцами, после чего надлежит собрать консилиум для определения тактики — продолжить лечение еще 6 месяцев в соответствии с установленным диагнозом или сразу направить супружескую пару в клинику ВРТ.

Недостатки существующей практики, как правило, типичны: при обращении бесплодной супружеской пары врач женской консультации не проводит полноценного обследования в течение месяца, предусмотренного Порядком. Вместо этого женщину обследуют «на все инфекции», «на гормоны», используя порой методы, не имеющие доказательной базы. Необоснованное лечение несуществующих болезней («гарднереллез», «микоплазмоз» — их нет в МКБ-10) длится месяцами... при отсутствии воспаления! Теряется время на необходимое: установление фертильности партнера, исключение ановуляции и уточнение проходимости маточных труб у женщины. Свой вклад вносят неумение/нежелание восстанавливать овуляцию при проходимых маточных трубах и доказанной фертильности партнера, запоздалая диагностика эндометриоза как причины бесплодного брака. Порой все усилия врача сосредоточены на женщине, а супруг по различным причинам (в том числе вследствие психологического нежелания

признать себя потенциально бесплодным) остается необследованным или недообследованным. Любящая жена лечится годами, теряя овариальный резерв, и только к 40 годам выясняется, что детей от этого мужа не будет, а свой репродуктивный потенциал (увы!) уже маловероятен для реализации.

Не теряет своей остроты и проблема диагностики, раннего выявления и лечения онкологических заболеваний репродуктивных органов. На прошедшем в этом году в Москве I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» в залах яблоку было негде упасть. Тем для обсуждения хватало: скрининг, технологии взятия биопсийного материала, лечение коморбидных состояний, использование высокоточных методов, позволяющих верифицировать рак на ранней стадии или предрак, таргетная терапия и профилактика предраковых и онкологических заболеваний [35]. Важным аспектом в условиях нашей огромной страны следует признать возрождение смотровых кабинетов — «принудительный» осмотр всех, кто попал в поле зрения медработника по любому поводу, на предмет пяти основных возможных локализаций онкологического процесса [17].

Риск рака как смертельной болезни — то, что традиционно ассоциируется у населения (да что греха таить, и у многих наших коллег!) с менопаузальной гормонотерапией (МГТ). Все чаще сегодня женщины обращаются к гинекологу для купирования менопаузальных расстройств, и это понятно — женщины живут дольше и на склоне лет хотят оставаться активными, сохранить здоровье и внешность [25, 36]. Число таких пациентов прогрессивно растет. В настоящее время доказано, что своевременно (в течение 10 лет после менопаузы) начатая МГТ позволяет замедлить или вовсе исключить прибавку массы тела, развитие абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, предотвратить нарушение обмена липидов, потерю минеральной плотности костной ткани и хряща, снижение мышечной массы, утрату когнитивной функции, а также проявления урогенитального синдрома менопаузы [41]. Между тем в России пока продолжают побеждать мифы — несмотря на утверждение МЗ РФ в 2015 году клинических рекомендаций по ведению пациенток в пери- и постменопаузе [12], распространенность использования МГТ в стране все еще крайне низка, а интеграция ее в жизнь женщин «элегантного возраста» пребывает в зачаточном состоянии [31]. Возможно, вышеназванный административный ресурс станет одним из путей решения проблемы для женщин, которые нуждаются в активном долголетии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачурина С. М., Гус А. И., Хамошина М. Б., Семендяева М. А. и др. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин. Пути решения проблемы // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2011. Т. 105. № 6. Ч. 1. С. 83–85.
2. Гус А. И., Хамошина М. Б., Черепанов М. А., Бачурина С. М. и др. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин. Новосибирск: Наука, 2014. 136 с.
3. Елисева Е. В., Торговицкая И. П., Хамошина М. Б. Эмпирическая антибиотикотерапия острого сальпингоофорита. Владивосток: Дальнаука, 2009. 96 с.
4. Женская консультация: руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 472 с.
5. Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б., Петрова В. Д., Плаксина Н. Д. и др. Овариальный резерв в динамике у девушек-подростков и молодых женщин после хирургического лечения по поводу доброкачественных болезней яичников // Вестн. РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». 2012. № 6. С. 115–120.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Потребности общества с точки зрения возможностей современной гинекологии очень велики: помимо традиционных лечения и профилактики гинекологических заболеваний, это (в строгом соответствии с приказом МЗ РФ № 572н!) и снижение числа абортотворений и их осложнений, и профилактика онкологических заболеваний, и поддержание репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста, и прегравидарная подготовка, и МГТ как инструмент увеличения продолжительности и повышения качества жизни [4, 13, 14, 25, 35].

Еще немногим более четверти века назад проблемой было попасть на УЗИ, не было возможности сразу получить результаты гормонального исследования, лапароскопия и ЭКО были новациями, пациентки после операций находились в стационаре по две недели, гормональной контрацепции как таковой не существовало (как, впрочем, и других методов). Сегодня обыденными стали офисная гистероскопия, пайпель-биопсия, ПЦР в реальном времени, широкий спектр ВРТ, компьютер на рабочем столе, вебинары, телемедицина. Контрацептивы теперь лечат маточные кровотечения, предменструальный синдром и могут устранить дефицит фолиевой кислоты, пациенток с эндометриозом стало возможным избавить от боли без оперативного вмешательства, а лапароскопические операции делают в каждом стационаре. В очереди на то, чтобы стать рутинными, генетические тесты, технология 3D-биопринтинга, терапия стволовыми клетками, митохондриальная терапия, трансплантация матки.

Безусловно, не все в повседневной деятельности врача-клинициста зависит не от него самого. Однако неравнодушие, жажда знаний, бесценный клинический опыт, будь то собственные наблюдения или точка зрения коллег, озвученная с трибуны или изложенная на страницах журнала, — это то, что отличает вас, дорогие читатели и уважаемые авторы. Одной из традиционных возможностей обсудить нерешенные проблемы в своей специальности, предложить пути решения, поддержать единомышленников, в очередной раз восхититься успехами коллег и друзей, ощутить радость от осознания себя частью большого целого, поймать профессиональный драйв — это наш ежегодный профессиональный праздник в Сочи — научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».

Желаем вам, дорогие коллеги и единомышленники, и в этом году интересных и содержательных выступлений, удачных встреч, радости бытия под ласковым сочинским солнцем, задора и оптимизма в жизни и в любимой профессии!

6. Как изменится население мира к 2100 году? URL: <http://inosmi.ru/world/20130916/213017440.html> (дата обращения — 15.08.2016).
7. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/konserciya/konserciya25.html> (дата обращения — 15.08.2016).
8. Крутова В. А. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. 39 с.
9. Лабыгина А. В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2010. 39 с.
10. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2012. 16 с.
11. Маргиани Ф. А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты // Пробл. репродукции. 2002. Т. 8. № 5. С. 28–32.

12. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: Клинические рекомендации (протокол лечения). URL: <http://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/rogyadki/menopauza.pdf> (дата обращения — 15.08.2016).
13. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2010. 426 с.
14. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ МЗ РФ от 12.11.2012 № 572н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/ (дата обращения — 15.08.2016).
15. Оразов М. Р., Симоновская Х. Ю., Рябинкина Т. С. Хронический тазовый болевой синдром. От нового в понимании этиопатогенеза к новому в диагностике и терапии. Клиническая лекция / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2016. 24 с.
16. Перинеология: Коллективная монография. Изд. 2-е испр., дополн. / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: изд-во РУДН, 2010. 372 с.
17. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Статус Презенс, 2011. 68 с.
18. Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 200 с. 23
19. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2012. 16 с.
20. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Хамошина М. Б., Салимова Л. Я. И др. Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 89–94.
21. Радзинский В. Е., Сорокина А. В., Хамошина М. Б., Семятов С. Д. и др. Патогенез и диагностика эндометриозной болезни. М.: изд-во РУДН, 2012. 64 с.
22. Радзинский В. Е., Тотчиев Г. Ф. Миома матки: курс на органосохранение: Информ. бюллетень. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2014. 24 с.
23. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. Фактология «искренних заблуждений». Отношение российских врачей к гормональной контрацепции — о чем мы умалчиваем // StatusPraesens. 2011. № 3 (6). С. 16–19.
24. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Маклецова С. А. Оптимизация врачебного выбора гормональной контрацепции как путь к сохранению здоровья женщин на популяционном уровне // StatusPraesens. 2016. № 1 (30). С. 20–28.
25. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Кайгородова Л. А. и др. Современный подход к лечению и профилактике последствий хирургической менопаузы // Здоровье женщины. 2009. № 7 (43). С. 106–110.
26. Семендяева М. А., Хамошина М. Б., Гус А. И., Семендяев А. А. Лечебно-диагностические возможности лапароскопии при варикозной болезни вен придатков матки // Вестн. РУДН. 2010. № 6. С. 287–295.
27. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // Вестн. РУДН. 2011. № 5. С. 280–283.
28. Федеральная служба государственной статистики: офиц. сайт. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/ (дата обращения — 15.08.2016).
29. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство // Под ред. В. Е. Радзинского. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2013. 48 с.
30. Хамошина М. Б. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приморского края: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 45 с.
31. Хамошина М. Б., Бриль Ю. А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2014. 20 с.
32. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Артикова Н. Л., Добрецова Т. А. Управление менструальным циклом: новые возможности. Инновации в контрацепции — гибкий пролонгированный режим и цифровые технологии дозирования: Информ. бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2016. 24 с.
33. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Вахабова М. И., Медведкина С. Д. и др. Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века // Вестн. репродуктивного здоровья. 2011. № 2. С. 30–34.
34. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Симоновская Х. Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия: Информ. бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2015. 24 с.
35. Хамошина М. Б., Паренкова И. А. Не игнорировать мастопатию — не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная онкопрофилактика. Информационное письмо / Под ред. В. Е. Радзинского, Н. И. Рожковой. М.: редакция журн. StatusPraesens, 2015. 24 с.
36. Хамошина М. Б., Роговская С. Ю., Наумчик Г. А. Современная женщина отказывается стареть. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений // StatusPraesens. 2014. № 1 (18). С. 75–81.
37. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
38. Шестакова И. Г., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Осьмакова А. А. Терапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе // Фарматека. 2015. № 3 (296). С. 66–70.
39. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline. 2013. 562 p.
40. Global standards for quality health care services for adolescents. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en/ (дата обращения — 15.08.2016).
41. Lobo R., Davis S. R., De Villiers T., Gompel A. et al. Prevention of diseases after menopause // Climacteric. 2014. Vol. 17. N 5. P. 540–556.
42. Radzinskiy V. E., Khamoshina M. B., Arkhipova M. P., Lichak N. V. Reproductive health of adolescents in Russia: statistics, problems and prospects of improvement // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. Suppl. 1. P. 2–5.
43. Sorokina A., Radzinskiy V., Khamoshina M., Totchiev G. et al. The modern view to diagnostic of adenomyosis // Abstracts book of the 11th World Congress on Endometriosis (September 4–5, 2011, Montpellier, France). S. 124. 

Библиографическая ссылка:

Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. Нерешенные проблемы современной гинекологии: Quo vadis? // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 4–9.

Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе

И. И. Куценко, Р. А. Мусольянц, Е. И. Кравцова, Л. А. Холина

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар

Цель исследования: изучить состояние серотонинового и цитокинового статуса при хронической тазовой боли (ХТБ) у пациенток с перитонеальным эндометриозом (ПЭ).

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 195 пациенток с ХТБ при верифицированном ПЭ. У 109 (55,9%) женщин ПЭ был диагностирован впервые, у 86 (44,1%) имел место рецидив ПЭ.

Пациентки были стратифицированы по интенсивности боли и особенностям течения заболевания (впервые выявленный ПЭ или рецидив): 1-я группа (n = 53) — интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 4–6 баллов, ПЭ выявлен впервые; 2-я группа (n = 56) — ВАШ 7–10 баллов, ПЭ также диагностирован впервые; 3-я группа (n = 45) — ВАШ 4–6 баллов, рецидив ПЭ; 4-я группа (n = 41) — ВАШ 7–10 баллов, рецидив ПЭ; 5-я группа (n = 30) — контроль (практически здоровые женщины, пришедшие на профилактический осмотр к гинекологу). Группы были статистически сопоставимы.

У всех участниц определяли содержание серотонина, а также про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 — РАИЛ-1), провоспалительный индекс.

Статистическую обработку полученных данных производили, используя характеристики описательной статистики: выборочное среднее, медиану. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Цитокиновый профиль обследованных женщин свидетельствовал в пользу воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и при любом течении ПЭ. При этом у больных 1-й и 2-й групп имело место достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов по сравнению с группой контроля. Значимые различия в интерлейкиновом профиле наблюдали и в группах с разной выраженностью болевого синдрома (между 1-й и 2-й и между 3-й и 4-й группами).

Во всех группах уровень серотонина в периферической крови был снижен по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Во 2-й и 4-й группах он составил $110,4 \pm 1,4$ нг/мл и $96,1 \pm 1,7$ нг/мл соответственно, что существенно ниже в сравнении с показателями 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$). При этом содержание серотонина у женщин 4-й группы было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных 2-й группы.

Заключение. В основе ХТБ при ПЭ лежит хроническое иммунное воспаление и гипервозбудимость ноцицептивной системы. Существенную роль играет неврогенный компонент. Полученные данные расширяют представления о патогенезе развития ХТБ в зависимости от течения ПЭ, что будет способствовать персонализации выбора терапии. Провоспалительный индекс может быть использован как маркер эффективности лечения ХТБ при ПЭ.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, перитонеальный эндометриоз, серотонин, цитокины, воспаление.

Serotonin and Cytokine Status of Patients with Chronic Pelvic Pain Associated with Peritoneal Endometriosis

I. I. Kutsenko, R. A. Musolyants, E. I. Kravtsova, L. A. Kholina

Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

Study Objective: To evaluate the serotonin and cytokine status of patients with peritoneal endometriosis (PE) who have chronic pelvic pain (CPP).

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Materials and Methods: Overall, 195 patients with CPP with verified PE were examined in the study. PE was newly diagnosed in 109 (55.9%) women. 86 (44.1%) patients had recurrent CPP associated with existing PE.

The patients were stratified according to the pain intensity and the disease history (newly diagnosed PE or recurrence): Group 1 (n = 53) — the pain intensity score on the visual analogue scale (VAS) was 4 to 6, newly diagnosed PE; Group 2 (n = 56) — VAS score from 7 to 10, newly diagnosed PE; Group 3 (n = 45) — VAS score from 4 to 6, recurrent PE; Group 4 (n = 41) — VAS score from 7 to 10, recurrent PE; Group 5 (n = 30) — control (apparently healthy women who come for an annual gynecology checkup). Key characteristics of the groups were comparable. Peripheral blood levels of serotonin and pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 receptor antagonist — IL-1RA), and inflammatory index (II) were measured in all patients.

The reported descriptive statistics included sample average and median. The differences were considered significant when $p < 0.05$. Correlation analysis was based on Spearman correlation coefficients.

Study Results: Cytokine profile of the examined women indicated an inflammatory component in the pathogenesis of CPP of any intensity and in association with any PE history. The proinflammatory cytokines levels in Groups 1 and 2 were significantly higher than in the control group. Interleukin profile of groups with different pain intensity (comparison of Groups 1 and 2 and Groups 3 and 4) also varied significantly. In all groups, peripheral serotonin levels were lower than in the control group ($p < 0.05$). In Groups 2 and 4, serotonin levels were 110.4 ± 1.4 ng/ml and 96.1 ± 1.7 ng/ml, respectively and were significantly lower than in Groups 1 and 3 ($p < 0.05$). Serotonin levels in Group 4 were significantly lower than ones in Group 2 ($p < 0.05$).

Conclusion: The correlation analysis of the measures of the serotonin and cytokine status confirms the presence of certain trends that make the studied factors significant enough to be responsible for CPP associated with PE.

Keywords: chronic pelvic pain, peritoneal endometriosis, serotonin.

Кравцова Елена Иосифовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: luzut69@mail.ru (Окончание на с. 11.)

Хроническая тазовая боль (ХТБ) при перитонеальном эндометриозе (ПЭ), как правило, обретает статус самостоятельного заболевания, истощая силы организма, снижая сопротивляемость к внешним воздействиям, оказывая выраженное влияние на эмоциональное состояние, что приводит к снижению качества жизни у больных ПЭ. Сложность и многогранность этих взаимосвязанных патологических состояний очевидна, но способы их реальной терапии все еще недостаточно эффективны [17, 18]. В патогенез связанной с ПЭ тазовой боли могут быть вовлечены все три возможных патофизиологических компонента боли, а именно ноцицептивный, невропатический и психогенный.

Появляется все больше доказательств того, что при ПЭ в основе генерации боли на всех этапах ее передачи лежит тесное взаимодействие между периферическими тазовыми нервами, провоспалительным перитонеальным микроокружением и ЦНС [12, 15, 16]. Возникающая ноцицептивная боль за счет иммунного воспаления постепенно приводит к формированию невропатической боли, конечный этап которой — центральная сенситизация — является самым важным механизмом ХТБ. При наличии характерного для эндометриозных поражений персистенции болевого раздражителя в течение длительного времени локальные воспалительные процессы могут вызывать и поддерживать феномен периферического нейровоспаления, взаимосвязанного с активацией клеток микроглии и астроцитов, называемых «иммуноцитами ЦНС» (центральное нейровоспаление) [5, 16, 20].

Значимым фактором формирования ХТБ является несостоятельность эндогенных анальгетических систем, в том числе антиноцицептивной серотонинергической [13]. Серотонин относится к соединениям, воздействующим на ноциогенные зоны и провоцирующим боль. Высвобождаясь тучными клетками, а также тромбоцитами при действии на них активирующего фактора, он вызывает чувство боли в зоне повреждения как непосредственно, так и потенцируя эффект брадикинина (ноцицептивный компонент боли) [19–21]. Причиной наличия невропатической составляющей боли считают нарушение центрального торможения ноцицептивных нейронов. При условии персистенции раздражающего фактора возникают изменения пластичности периферической и центральной нервной системы, что способствует сохранению боли независимо от интенсивности раздражения. Нисходящее супраспинальное торможение также реализуется через серотонин-, норадреналин- и опиоидергические нейротрансмиттерные системы [4]. Серотониновой нейротрансмиттерной системе придают существенное значение и в деятельности антиноцицептивной центральной регуляции болевой чувствительности [6–9] и регуляции эмоций человека. Снижение уровня эндогенного серотонина доказано при депрессиях. Нарушение обмена серотонина является важным биохимическим фактором формирования и поддержания хронического болевого синдрома с развитием эмоциональных нарушений, которые поддерживают болевую доминанту в надсегментарных структурах ЦНС, формируя психогенный компонент боли [1].

По статистике ВОЗ, ХТБ страдают около 15% женщин репродуктивного возраста. Согласно данным Международного общества по тазовой боли (International Pelvic Pain Society), ХТБ является поводом для 10% всех обращений к гинекологу, 20% всех лапароскопий и 10–15% гистерэктомий. Эндометриоз — одна из наиболее частых причин ХТБ: он поражает 10% женщин репродуктивного возраста в целом и до 70% женщин и девочек-подростков с тазовой болью, охватывая период жизни женщины от менархе до постменопаузы. ПЭ остается одной из наиболее распространенных локализаций эндометриоза, ведущим проявлением которого является ХТБ [2, 12, 19, 21].

В литературе имеются единичные исследования по изучению серотонинового статуса у пациенток с ХТБ при генитальном эндометриозе, посвященные исходной гипофункции гуморального звена серотониновой системы у больных эндометриозом и потому о низкой физиологической активности церебрального (нейронального) ее звена [14]. Однако далеко не у всех пациенток манифестация симптоматики ПЭ патогенетически обусловлена функциональной недостаточностью (гипофункцией) серотониновой системы. Возможно, именно наличие болевого синдрома вызывает истощение серотонинергической церебральной системы в условиях ее высокой антиноцицептивной активности при длительном существовании ХТБ. Все вышеизложенное обосновывает актуальность изучения серотонинового и цитокинового статуса у пациенток с различным течением и интенсивностью ХТБ при ПЭ, расширение представлений о котором открывает перспективность совершенствования подходов к терапии данной коморбидной патологии.

Цель исследования: изучить состояние серотонинового и цитокинового статуса при ХТБ у пациенток с ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 195 пациенток с ХТБ (код по МКБ-10: R10.2), обусловленной ПЭ, и 30 практически здоровых женщин (группа контроля) в возрасте от 25 до 42 лет. Исследование проведено на базе Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара и МБУЗ «Родильный дом № 4» г. Краснодара базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (заведующая кафедрой — И. И. Куценко) в 2012–2015 гг.

У всех пациенток ПЭ II или III стадии был диагностирован при лапароскопии, выполненной по поводу синдрома тазовых болей, и подтвержден результатами гистологического исследования. У 109 (55,9%) пациенток ПЭ диагностировали впервые, у 86 (44,1%) имел место рецидив ранее выявленного ПЭ. Интенсивность тазовой боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пациентки были стратифицированы по интенсивности боли и особенностям течения заболевания (впервые выявленный ПЭ или рецидив): 1-я группа (n = 53) — интенсивность боли по ВАШ 4–6 баллов, ПЭ выявлен впервые; 2-я группа (n = 56) — ВАШ 7–10 баллов, ПЭ также диагностирован впервые; 3-я группа (n = 45) — ВАШ 4–6 баллов, рецидив ПЭ; 4-я группа (n = 41) — ВАШ 7–10 баллов, также

Куценко Ирина Игоревна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: iikucenko@mail.ru

Мусольянц Рузанна Александровна — старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: musolyants87@mail.ru

Холина Людмила Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: luzum69@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 10.)

наблюдался рецидив ПЭ; 5-я группа (n = 30) — контроль (практически здоровые женщины, пришедшие на профилактический осмотр к гинекологу). Группы были статистически сопоставимы.

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 — РАИЛ-1) в динамике до лечения и на фоне терапии у всех пациенток определяли методом ИФА (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «Вектор-Бест», г. Ростов-на-Дону). Рассчитывали провоспалительный индекс, отражающий баланс цитокинов в семействе ИЛ-1 (отношение ИЛ-1β/РАИЛ-1).

Исследование серотонина в периферической крови проводили с помощью иммуноферментного метода. Для повышения точности и упрощения объективизации интенсивности боли применяли способ регистрации интенсивности хронической невропатической боли, разработанный А. А. Шутовым, Ю. В. Каракуловой, Т. В. Завалиной (патент № 2254574, 2005 г.).

Поскольку изучение патогенетических факторов формирования болевого синдрома необходимо проводить с применением корреляционного анализа, в работе использован подход, направленный на выявление характера и степени взаимосвязей между факторами, участвующими в формировании компонентов болевого синдрома, с применением множественного корреляционного анализа.

Статистическую обработку полученных данных производили, используя характеристики описательной статистики: выборочное среднее, медиану (Me). При статистической обработке применяли статистический программный пакет Statistica v. 8 (StatSoft, США). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при p < 0,05.

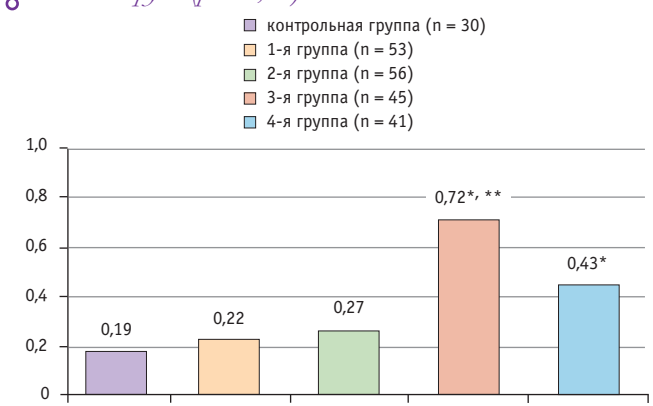
РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток имели место жалобы на тазовую боль. Следует отметить, что интенсивность боли ни у одной пациентки не превышала 9 баллов по ВАШ. В группах обследованных с впервые выявленным ПЭ длительность боли составляла 1–2 года (их доля в выборке — 63,3%). Среди пациенток с рецидивом ПЭ было больше всего женщин с длительностью боли 3–5 лет (52,3%) и 6–8 лет (47,7%).

Цитокиновый профиль обследованных свидетельствовал в пользу воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и при любом течении ПЭ. У больных 1-й и 2-й групп наблюдали достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов в периферической крови по сравнению с группой контроля (табл.). Это в достаточной мере компенсировалось выражением противовоспалительного профиля, хотя и сопровождалось небольшим отставанием в нарастании последнего. Достоверные различия в интерлейкиновом профиле наблюдали и в группах с разной выраженностью болевого синдрома, т. е. между 1-й и 2-й и между 3-й и 4-й группами (см. табл.).

Выявленные различия наглядно демонстрирует провоспалительный индекс в группах исследования (рис. 1). У пациенток 3-й группы (рецидив, умеренная ХТБ) наблюдали максимально выраженное превалирование провоспалительного цитокинового звена с некоторым угнетением противовоспалительного, что подтверждалось провоспалительным индексом — 0,72 ± 0,05 (p < 0,05) (см. рис. 1).

Рис. 1. Отношение про- и противовоспалительных цитокинов (провоспалительный индекс) периферической крови у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом.
Примечание. Знаком (*) отмечены достоверные отличия: (*) — от группы контроля (p < 0,05); (**) — от 1-й, 2-й и 4-й групп (p < 0,05).



Таблица

Цитокиновый профиль периферической крови у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом, пкг/мл (M ± m)

Группы	ИЛ-1β	Рецепторный антагонист ИЛ-1	ИЛ-8	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-10
Контрольная (n = 30)	68,32 ± 2,43	358,13 ± 21,11	30,15 ± 1,83	45,00 ± 6,00	2,80 ± 0,06	13,02 ± 0,87	13,70 ± 0,80
1-я (n = 53)	81,35 ± 5,67*	368,64 ± 18,25	37,92 ± 3,39*	59,92 ± 4,38*	4,87 ± 0,60*	15,81 ± 1,70	14,08 ± 2,67
2-я (n = 56)	98,45 ± 6,37*, **	369,12 ± 18,14	49,95 ± 3,16*, **	71,51 ± 3,26*, **	6,47 ± 0,39*, **	16,94 ± 1,75*	18,35 ± 2,09*
3-я (n = 45)	119,11 ± 10,22*	165,21 ± 14,40*	63,11 ± 4,33*	83,05 ± 7,23*	9,05 ± 1,33*	10,05 ± 1,10*	10,16 ± 2,86*
4-я (n = 41)	64,85 ± 5,03***	121,50 ± 15,10*, ***	27,02 ± 2,91***	45,55 ± 3,44***	2,19 ± 0,47***	9,92 ± 1,21*	9,56 ± 2,32*

Примечание. Знаком (*) отмечены достоверные отличия: (*) — от группы контроля (p < 0,01); (**) — от 1-й группы (p > 0,05); (***) — от 3-й группы (p < 0,05).

В 4-й группе (рецидив, сильная ХТБ) отмечено выраженное снижение уровней про- и противовоспалительных цитокинов с уменьшением абсолютных показателей интерлейкинов, что трактуется как «ложная стабилизация» и указывает на срыв адаптивных возможностей. Однако даже в условиях срыва адаптации провоспалительный индекс свидетельствовал о превалировании провоспалительного компонента в цитокиновом профиле: $0,43 \pm 0,02$ против $0,19 \pm 0,03$ в группе контроля ($p < 0,05$) (см. рис. 1).

Полученные данные позволяют использовать провоспалительный индекс как адекватный маркер эффективности проводимой терапии ХТБ при ПЭ.

Анализ серотонинового статуса во всех группах исследования показал достоверное снижение содержания серотонина в периферической крови по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровни серотонина у пациенток 1-й и 3-й групп соответствовали градациям данного показателя при объективной регистрации хронической невропатической боли умеренной степени ($4,9 \pm 0,1$ и $5,0 \pm 0,1$ балла соответственно; $p > 0,05$), а во 2-й и 4-й группах находились в пределах показателей при регистрации выраженной хронической невропатической боли ($7,7 \pm 0,1$ и $7,9 \pm 0,1$ балла; $p > 0,05$), что соответствовало субъективной оценке боли по ВАШ.

Во 2-й и 4-й группах уровни серотонина периферической крови составили соответственно $110,4 \pm 1,4$ нг/мл (Me = 109) и $96,1 \pm 1,7$ нг/мл (Me = 95), что существенно ниже в сравнении с показателями у пациенток 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$). При этом содержание серотонина у женщин 4-й группы было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных 2-й группы. Однако субъективно по ВАШ пациентки 2-й и 4-й групп оценивали боль идентично — как выраженную ($7,7 \pm 0,1$ и $7,9 \pm 0,1$ балла соответственно) (рис. 2, 3).

Патогенез ХТБ при ПЭ является сложно организованным и многокомпонентным. При этом в полном объеме определить и охарактеризовать факторы, формирующие компоненты боли, при раздельном изучении каждого элемента не представляется возможным, поскольку длительность и сте-

пень выраженности болевого синдрома тесно связаны с их уровнем сопряженности.

Проведенный корреляционный анализ показателей цитокинового и серотонинового статуса подтвердил существование определенных закономерностей, позволяющих считать взаимовлияние изучаемых факторов значимым для формирования ХТБ при ПЭ.

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа взаимосвязи между уровнями регуляторного ИЛ-2 и серотонина, значениями провоспалительного индекса при ХТБ, обусловленной ПЭ различной интенсивности и разного течения.

При впервые выявленном ПЭ, сопровождавшемся умеренной и выраженной ХТБ, а также при умеренно выраженной ХТБ при рецидиве ПЭ коэффициент корреляции указывал на сильную положительную связь между уровнем ИЛ-2 и про-

Рис. 3. Выраженность хронической тазовой боли по визуальной аналоговой шкале у обследованных пациенток, баллы

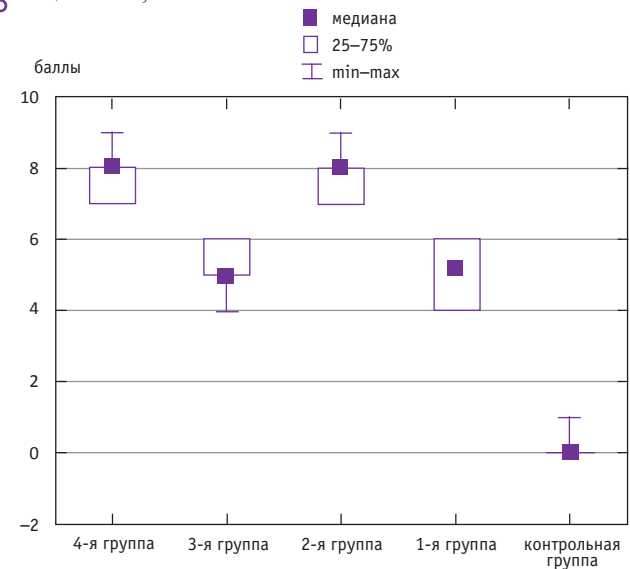


Рис. 4. Значения коэффициента корреляции уровня интерлейкина 2 с показателями провоспалительного индекса и серотонина в группах исследования

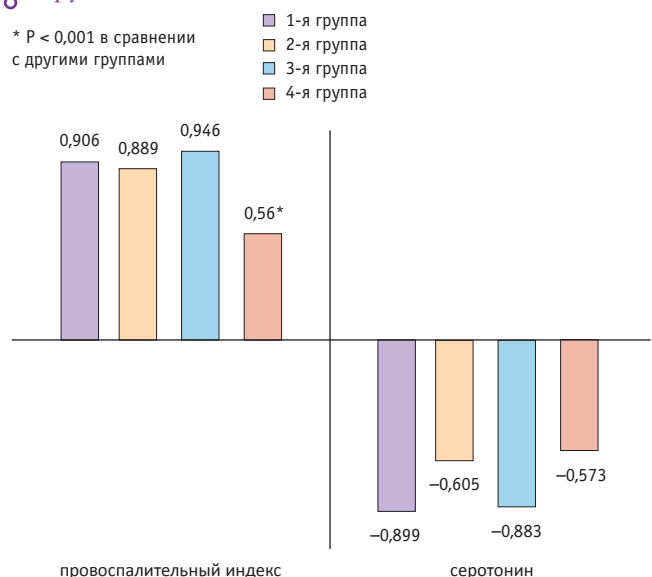
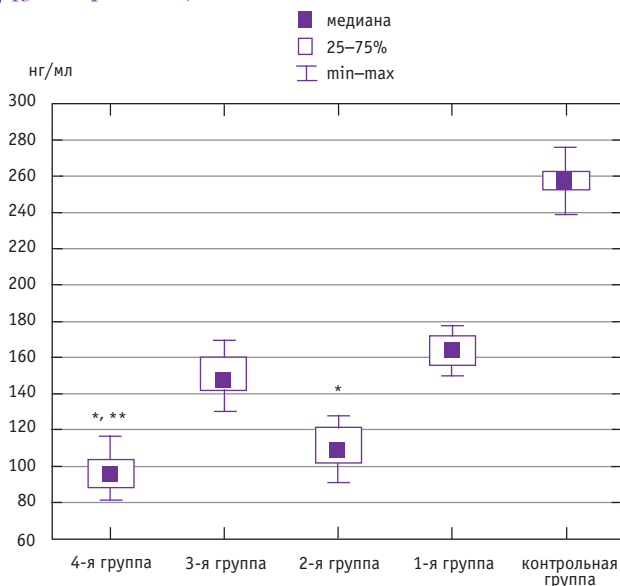


Рис. 2. Содержание серотонина в периферической крови у обследованных пациенток, нг/мл.

Примечание. Знаком (*) отмечены достоверные отличия: (*) — от 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$); (**) — от 2-й группы ($p < 0,05$)



воспалительным индексом, которая снижалась до средней степени ($r = 0,56$) в 4-й группе. Коэффициент корреляции 4-й группы достоверно отличался от таковых во всех остальных группах ($p < 0,001$) (рис. 4), что косвенно подтверждало процессы дисрегуляции в цитокиновом статусе у пациенток с длительно текущим ПЭ, сопровождавшимся выраженной ХТБ.

Умеренная ХТБ при впервые выявленном заболевании и при рецидиве характеризовалась сильной отрицательной взаимосвязью между содержанием ИЛ-2 и уровнем серотонина. Напротив, при выраженной ХТБ независимо от характера течения ПЭ мы обнаружили ослабление корреляционных связей между уровнями серотонина и ИЛ-2 до средних значений, коэффициенты корреляции во 2-й и 4-й группах достоверно не различались ($p > 0,05$) (см. рис. 4). Вероятно, это свидетельствует о снижении активности антиноцицептивных механизмов формирования боли и об отрыве процессов формирования болевого синдрома от первичного (ноцицептивного) компонента на фоне дефицитарности нейротрансмиттерной (серотониновой) системы.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что наличие иммунного воспаления с хронизацией воспалительного процесса

вызывает персистирование боли и способствует длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы, приводящей к снижению уровня серотонина при любой интенсивности болевого синдрома и независимо от характера течения заболевания. При нарастании интенсивности хронической тазовой боли (ХТБ) имеющиеся дисфункции достоверно усиливаются. Однако при ХТБ при перитонеальном эндометриозе (ПЭ) при идентичной интенсивности боли на фоне достоверно более длительного иммунного воспаления, наряду с ноцицептивным механизмом возникновения тазовой боли, наиболее значимо усугубляется неврогенный компонент.

Вопрос о дифференцированной медикаментозной терапии ПЭ должен решаться с учетом этих патогенетических особенностей. Поскольку обычно необходимо долгосрочное лечение, по возможности следует применять наиболее безопасные из существующих препаратов. В связи с ключевой ролью иммунной системы в патогенезе ХТБ при ПЭ большой интерес представляют иммуномодулирующие эффекты лекарственных средств, используемых в комплексном лечении болевого синдрома, что созвучно мнению большинства авторов [3, 10, 11]. Важным условием успешной терапии ХТБ при ПЭ является способность препаратов купировать иммунное воспаление как фактор, формирующий ХТБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 112 с.
2. Герасимов А. М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 40 с.
3. Гус А. И., Хамошина М. Б., Бачурина С. М., Семедьяев А. А., Черепанова М. А. и др. Эффективность иммунокорректирующей терапии при варикозной болезни вен малого таза у женщин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 6 (94). С. 19–23.
4. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 198 с.
5. Ермолова Н. В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. 26 с.
6. Калужный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984. 215 с.
7. Каракулова Ю. В., Шутов А. А. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения // Междунар. неврол. журн. 2008. Т. 1. № 17. С. 43.
8. Качалина Т. С., Семериков Л. П., Стронгин Л. Г. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза // Совр. технологии в медицине. 2011. № 1. С. 117–119.
9. Крыжановский Г. Н. Генераторные механизмы боли // Наука в СССР. 1986. № 4. С. 51–57.
10. Хамошина М. Б., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы // Мед. совет. 2013. № 8. С. 23–27.
11. Хамошина М. Б., Сорокина А. В., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отечественных клинических рекомендаций // StatusPraesens. 2014. № 2 (19). С. 53–58.
12. Чернуха Г. Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия // Пробл. репродукции. 2011. № 5. С. 83–89.
13. Чернышова И. В. Серотонинтранспортная система при генитальном эндометриозе: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2013. 109 с.
14. Чернышова И. В., Сандакова Е. А., Шутов А. А. Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом // Урал. мед. журн. 2013. № 4. С. 70–75.
15. Ярмолинская М. И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журн. акушерства и женских болезней. 2008. Т. LVII. Вып. 3. С. 30–34.
16. Ярмолинская М. И., Швед Н. Ю., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. и др. Значение генетических и иммунологических факторов в патогенезе лечения генитального эндометриоза // Мать и дитя. Мат-лы XI Всероссийского научного форума. М.: МВЦ «Крокус Экспо», 2010. С. 573–574.
17. Яроцкая Е. Л. Современные подходы к лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
18. Attal N. Pharmacological treatment of neuropathic pain in primary care // Rev. Prat. 2013. Vol. 63. N 6. P. 795–802.
19. Check J. H. Chronic pelvic pain syndromes — traditional and novel therapies: part I surgical therapy // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38. N 1. P. 10–13.
20. Driul L., Bertozzi S., Londero A. P., Fruscalzo A. et al. Risk factors for chronic pelvic pain in a cohort of primipara and secundipara at one year after delivery: association of chronic pelvic pain with autoimmune pathologies // Minerva Ginecol. 2011. Vol. 63. N 2. P. 181–187.
21. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. N 6. P. 595–606. 

Библиографическая ссылка:

Кутенко И. И., Мусольянц Р. А., Кравцова Е. И., Холина Л. А. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 10–14.

Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: улучшить исход лечения пациенток перименопаузального возраста с гиперплазией эндометрия (ГПЭ) в сочетании с хроническим эндометритом (ХЭ).

Дизайн: проспективное сравнительное наблюдательное исследование (и ГПЭ и ХЭ выявлены в ходе гистологического исследования у пациенток, поступивших в стационар на гистероскопию).

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 64 пациенток 45–55 лет с простой (ПГЭ, $n = 32$) и сложной (СГЭ, $n = 32$) гиперплазией эндометрия без атипии в сочетании с ХЭ, включавшее бактериологическое исследование содержимого цервикального канала, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала, морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия. Контрольную группу составили 10 здоровых женщин, обратившихся для подбора контрацепции.

Лечение: двухэтапная терапия ХЭ (первый этап включал назначение системной антибактериальной терапии (при выявлении бактериальной флоры с учетом чувствительности к антибиотикам) в сочетании с внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином; на втором этапе вагинально вводили полифункциональный ферментный препарат пролонгированного действия Лонгидаза), далее — гормональная терапия ГПЭ (дифференцированное назначение препаратов — агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или гестагенов с учетом уровня экспрессии прогестерона). Динамическое наблюдение за пациентками проводили в течение 6 месяцев.

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Достоверность различий определяли по параметрическому критерию Стьюдента (t). Для несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий Манна — Уитни.

Результаты. В ходе исследования установлено, что проведение двухэтапной терапии хронического эндометрита позволяет восстановить морфофункциональный потенциал эндометрия, что выражается в статистически значимом повышении экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам ($p < 0,05$). После гормональной терапии гистологические признаки ГПЭ отсутствовали у 95,3% пациенток и лишь у 4,7% определялись очаги гиперплазированного эндометрия, гистологически верифицированные как ПГЭ без атипии.

Заключение. Включение в комплекс терапии этапа лечения, направленного на нивелирование морфофункциональных изменений, обусловленных ХЭ у пациенток с ПГЭ и СГЭ без атипии позволяет улучшить исходы лечения и эффективность гормональной терапии ГПЭ у женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, перименопауза.

Current Approaches to Treating Endometrial Hyperplasia in Perimenopausal Patients with Chronic Endometritis

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To improve treatment outcomes for perimenopausal patients who have endometrial hyperplasia (EH) associated with chronic endometritis (CE).

Study Design: This was a prospective, comparative, observational study (both EH and CE were found after a histopathological examination in patients who were admitted for hysteroscopy).

Materials and Methods: Overall, 64 patients, aged 45 to 55, with simple ($n = 32$) or complex EH ($n = 32$) with no signs of atypia associated with CE underwent a complex clinical and laboratory assessment in this study. This included a bacteriologic examination of samples taken from the cervical canal; a pelvic ultrasound examination; hysteroscopy, dilation and curettage of the uterus and cervical canal, and a morphological and immunohistochemical investigation of endometrial samples.

The control group included 10 women who came to choose a contraception method.

Patients received the following treatment: two-stage treatment for CE (the first step was administration of systemic antibiotic therapy plus Cathejell Lidocaine in utero; the second step was vaginal administration of Longidaza, a long-acting multifunctional enzyme medication) followed by hormone therapy for EH (differential prescription of gonadotropin-releasing hormone agonists or gestagens on the basis of the level of progesterone expression). The patients were followed up for 6 months.

The statistical analysis was done with Statistica 6.0 software. The significance of the differences was tested with a parametric Student's t -test. Non-parametric Mann-Whitney test was used for unrelated populations.

Study Results: The study shows that a two-stage treatment given for CE helps restore morphological and functional reserves of the uterine endometrium. This was reflected by a statistically significant increase in endometrial expression of sex-steroid receptors ($p < 0.05$). After receiving hormone therapy, 95.3% of patients did not have any histopathological signs of EH, and only 4.7% of women had several foci of hyperplastic endometrium, which were histologically classified as non-atypical simple EH.

Conclusion: In patients with non-atypical simple and complex EH, an additional therapeutic step aimed at leveling the morphological and functional changes associated with CE helps improve outcomes and the effectiveness of using hormones to treat EH in perimenopause.

Keywords: endometrial hyperplasia, chronic endometritis, perimenopause.

Свиридова Наталья Ивановна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 40005, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: n.i.sviridova@yandex.ru

Ткаченко Людмила Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 40005, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Проблема лечения и профилактики гиперплазии эндометрия (ГПЭ) в перименопаузе является одной из самых актуальных для гинекологии в связи с высокой распространенностью заболевания у женщин перименопаузального возраста [1, 2, 5, 6, 10, 12]. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному рецидивирующему течению, отсутствием специфических (патогномичных) симптомов, а также сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 5, 10, 12].

С современных позиций гиперплазию эндометрия рассматривают как полиэтиологический патологический процесс, развитию и прогрессированию которого могут способствовать различные факторы. Одним из таких факторов является возраст пациентки, перименопаузальный период жизни, когда в результате гормональных перестроек создаются предпосылки для возникновения гиперпластических процессов в репродуктивной системе [1, 2, 5, 9–12]. В исследованиях последних лет показано, что ХЭ также входит в число факторов риска развития ГПЭ [4, 7, 8, 10].

Согласно современным представлениям, ХЭ рассматривают как клинко-морфологический синдром, при котором вследствие персистирующего повреждения инфекционным агентом развиваются множественные вторичные морфологические и функциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки матки [4]. Принято считать, что у абсолютного большинства пациенток эндометрит является первичным, реализованным инфекционным процессом, развившимся в результате внедрения микроорганизмов, передаваемых половым путем, или вследствие размножения условно-патогенной микрофлоры после внутриматочных манипуляций. Лишь у 5% женщин он носит вторичный характер, развиваясь при попадании инфекции в эндометрий из экстрагенитальных очагов гематогенным, лимфогенным или нисходящим путем [4].

Частота морфологически верифицированного бессимптомно протекающего ХЭ, по данным различных авторов, варьирует от 10% до 85% [4, 5, 7], не имея тенденции к снижению.

Среди факторов способствующих хронизации воспалительного процесса в эндометрии, следует назвать несвоевременную диагностику и неадекватную терапию, незавершенность заключительной фазы воспаления, нарушения тканевого гомеостаза, повышенную активность регенераторных процессов в ткани, роль вирусной и условно-патогенной микрофлоры, способной к персистенции в пораженных тканях [3–5, 7].

Важно подчеркнуть, что длительное течение ХЭ сопряжено с развитием вторичных морфофункциональных изменений эндометрия — активации склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушения медиаторных межклеточных взаимодействий, изменения ангиоархитектоники ткани и ее ишемии [4, 7].

Все вышесказанное позволяет выдвинуть научную гипотезу о влиянии предсуществующего хронического эндометрита на исход лечения гиперплазии эндометрия у пациенток в перименопаузе, что определило актуальность настоящего исследования оптимизации тактики ведения больных с ГПЭ на фоне ХЭ в перименопаузе, которая должна быть направлена на создание адекватных комплексных подходов к их лечению.

Цель настоящего исследования: улучшить исход лечения пациенток перименопаузального возраста с ГПЭ в сочетании с ХЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе гинекологического отделения клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета (главный врач — Зюбина Е. Н., д. м. н., профессор) и гинекологического отделения Волгоградского областного перинатального центра № 2 (главный врач — Веровская Т. А., главный внештатный акушер-гинеколог, заслуженный врач РФ) в 2014–2015 гг.

Выполнено комплексное клинко-лабораторное обследование 64 пациенток в возрасте от 45 до 55 лет с гиперплазией эндометрия в сочетании с ХЭ. Критериями включения в исследование стали: 1) возраст от 45 до 55 лет; 2) наличие морфологически подтвержденной гиперплазии эндометрия (простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ) без атипии, сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ) без атипии) в сочетании с ХЭ; 3) информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения: 1) полипы эндометрия; 2) атипическая гиперплазия и рак эндометрия; 3) миома матки больших размеров, субмукозная локализация миоматозных узлов; 4) наружный генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, аденомиоз II–III степени; 5) острые воспалительные заболевания органов малого таза; 6) ИППП; 8) опухоли яичников; 9) сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые формы сахарного диабета, гипо- и гипертиреоза, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбофлебита.

Динамическое наблюдение за пациентками проводили в течение 6 месяцев. Согласно протоколу исследования исходно, через месяц после окончания двухэтапной терапии ХЭ (первый этап включал назначение системной антибактериальной терапии в сочетании с внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином; на втором этапе вагинально вводили полифункциональный ферментный препарат пролонгированного действия Лонгидаза), через 6 месяцев после гормональной терапии ГПЭ осуществляли клинко-морфологический, ультразвуковой, иммуногистохимический и бактериологический мониторинг состояния больных.

Всем пациенткам при поступлении в стационар была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием соскобов слизистой полости матки и цервикального канала. Показаниями к их выполнению явились аномальные маточные кровотечения, а также подозрение на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования. Через месяц от начала лечения ХЭ выполняли аспирационную биопсию эндометрия, через 6 месяцев от начала гормональной терапии — контрольную гистероскопию с биопсией эндометрия.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование проводили с помощью цифровой диагностической системы ультразвукового сканирования Voluson E8 через 1, 3 и 6 месяцев после окончания терапии: оценивали размеры матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников; особое внимание обращали на величину и структуру средней М-эха.

Исходно и после окончания двухэтапной терапии ХЭ осуществляли бактериологический контроль материала, полученного из цервикального канала.

В ходе иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам: эстрогенам (ER- α) и прогестерону (PR) изучили 74 образца ткани эндометрия, полученные от 64 пациенток с ПГЭ и СГЭ и 10 здоровых женщин, обратившихся для подбора контрацепции, которым в среднюю фазу пролиферации была выполнена биопсия

эндометрия. Перед проведением иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. Депарафинированные срезы ткани эндометрия помещали на высокоадгезивные предметные стекла, использовали моноклональные антитела (Dako Cytomation, Дания) к ER- α (1 : 35) и PR (1 : 50). Для восстановления антигенной активности срезы подвергали обработке 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут в мини-автоклаве 2001 Retriever (Pick Cell, Нидерланды). Затем срезы инкубировали с 0,3%-ным пероксидом водорода для блокирования эндогенной активности пероксидазы, обрабатывали нормальной козьей сывороткой для снижения неспецифического связывания и инкубировали со специфическими первичными антителами при 40 °С в течение 12 часов. Для инкубации использовали иммуностейнер Envision+ (Dako Cytomation). После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду Shandonmount TM (США).

Результаты специфического иммуногистохимического исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматической мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышиний и кроличий) (Dako Cytomation) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER- α , PR). Результаты реакции с антигенами ER- α , PR, имевшими ядерную локализацию, оценивали с использованием автоматизированного количественного анализа, измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под 400-кратным увеличением объектива в участках соскобов и биоптатов с преобладающими диагностическими проявлениями. Интенсивность иммуногистохимических реакций к ER- α и PR в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле:

$$S = 1a + 2b + 3c,$$

где а — процент слабо окрашенных ядер клеток;
 б — процент умеренно окрашенных ядер клеток;
 с — процент сильно окрашенных ядер клеток.

При этом интенсивность окраски (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток) оценивали в баллах: 1 балл — слабая; 2 балла — умеренная; 3 балла — высокая. Таким образом, степень выраженности экспрессии ER- α и PR определяли по бальной шкале: 0–10 — отсутствие экспрессии; 11–100 — слабая; 101–200 — умеренная; 201–300 — выраженная экспрессия.

В ходе иммуногистохимического исследования оценивали также степень плазмочитарной инфильтрации стромы эндометрия в баллах от 0 до 3: 0 — единичные клетки; 1 — небольшие очаговые инфильтраты; 2 — умеренное число клеток, диффузная инфильтрация; 3 — большое число клеток, выраженная диффузная инфильтрация.

С учетом выявленных клинико-лабораторных, морфологических и иммуногистохимических особенностей у пациенток с ГПЭ в сочетании с ХЭ нами разработан двухэтапный способ лечения ХЭ.

На первом этапе наряду с системной антибактериальной терапией (при выявлении бактериальной флоры с учетом чувствительности к антибиотикам) пациентки получали

локальное лечение с внутриматочным введением препарата Катеджель с лидокаином, содержащего хлоргексидина дигидрохлорид и лидокаина гидрохлорид: 3–4 инстилляции по 12,5 мг через день на курс лечения. Данный препарат оказывает антимикробное и местноанестезирующее действие.

После окончания первого этапа осуществляли введение полифункционального ферментного препарата пролонгированного действия Лонгидаза: вагинально по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня, 10 суппозиторияев на курс лечения. Лонгидаза обладает выраженным антифиброзирующим и антиоксидантным действием. Препарат представляет собой конъюгат гиалуронидазы с высокополимерным носителем — сополимером N-оксида, 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиния бромида. Благодаря этой конъюгации препарат становится защищенным от действия ингибиторов плазмы, в течение длительного времени сохраняется его ферментативная активность, а также уменьшается число побочных реакций.

Лонгидаза инактивирует цитотоксические свойства химических агентов, тем самым защищая клетки от повреждения. Положительное действие Лонгидазы заключается в прямой инактивации активных форм кислорода и других свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани; хелатировании и удалении из очага воспаления активных ионов железа — самых мощных стимуляторов радикальных реакций. Проявляя выраженный антифиброзирующий, антиоксидантный эффект, Лонгидаза не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не имеет аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического и канцерогенного действия.

С целью лечения ГПЭ после проведения двухэтапной терапии ХЭ назначали гормональную терапию (прогестины, агонисты ГнРГ — Бусерелин-депо 3,75 мг внутримышечно № 6, внутриматочную систему Мирена, содержащую левоноргестрел). Различная экспрессия PR у пациенток с ГПЭ и СГЭ в сочетании с ХЭ диктует необходимость дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии. Препаратами первой линии лечения ГПЭ являются препараты PR, поэтому дифференцированный выбор гормональной терапии обусловлен различной его экспрессией. Высокая (201–300 баллов) или умеренная (101–200 баллов) экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам у больных с ГПЭ обосновывает рациональность гормонотерапии прогестагенами. Слабая (11–100 баллов) экспрессия или ее отсутствие (0–10 баллов), а также дефекты распределения PR с зонами низкого уровня вплоть до отсутствия его рецепторов, преимущественно в железах эндометрия, являются факторами риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае оправданна терапия агонистами ГнРГ.

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Достоверность различий определяли по параметрическому критерию Стьюдента (t). Для несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что все пациентки предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота, дискомфорт во влагалище, периодически беспокоящие бели из половых путей. Среди нарушений менструального цикла обследованных женщин доминировала олигоменорея (64,1%), чередовавшаяся с менометроррагиями; у 17 (26,6%) пациенток

отмечали меноррагии, а у 3 (4,7%) — олигоменорею, в то время как у 2 (3,1%) женщин клинических проявлений гиперплазии эндометрия не наблюдали.

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациенток в анамнезе имели место указания на неоднократные внутриматочные вмешательства. Три и более прерывания беременности были у каждой третьей женщины с ПГЭ (31,2%) и СГЭ (34,4%) в сочетании с ХЭ. Самопроизвольное прерывание беременности выявили у 13 (20,3%) больных. Раздельные диагностические выскабливания стенок полости матки отмечены у 62 (96,9%) пациенток.

Среди экстрагенитальных заболеваний одну из лидирующих позиций у пациенток изучаемой когорты занимали сердечно-сосудистые заболевания — гипертоническая болезнь (31,3%) и нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (14,1%). Заболевания органов ЖКТ выявлены у 45,3% женщин, болезни эндокринной системы — у 62,5%. немногим менее половины пациенток страдали ожирением (45,3%). Сахарный диабет 2 типа отмечен у 7,8% участниц исследования.

У 53,1% больных, УЗИ которым было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 до 20 мм. Данный факт свидетельствовал о возможном наличии гиперплазированного эндометрия. В 28,1% наблюдений при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5–7 дней), М-эхо варьировало от 10 до 15 мм. У 18,8% пациенток УЗИ выполняли на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом толщина М-эха была от 16 до 20 мм. Таким образом, независимо от продолжительности кровотечения и дня менструального цикла, данные УЗИ эндометрия не позволяли исключить ГПЭ у всех участниц исследования.

В ходе УЗИ у всех пациенток были диагностированы увеличение размеров матки и утолщение ее стенок. Неравномерная экзогенность миометрия установлена у 53,1% обследованных. У 40,6% женщин эхографические признаки гиперплазии эндометрия сочетались с признака-

ми миомы матки небольших размеров (определяли субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы размерами от 5 до 30 мм).

Согласно результатам бактериологического исследования содержимого цервикального канала, у пациенток с ГПЭ в сочетании наиболее часто выявляли бактерии семейства *Staphylococcaceae*. При этом *S. epidermidis* высеивали у 43,8%, а *S. saprophyticus* — у 21,8% женщин. На втором месте по числу выделенных культур были бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* выявили у 10,9% пациенток, *Proteus vulgaris* — у 4,7%. Третье место заняли бактерии семейства *Enterococcaceae* (14,1%).

Данные морфологического исследования представлены в таблице 1. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех обследованных пациенток выявлен отек стромы эндометрия, в 90,6% случаев диагностирована инфильтрация стромы. Наличие умеренного фиброза волокнистых структур стромы установлено у 70,3% женщин, при этом выраженная фибробластическая трансформация стромы эндометрия имела место у каждой четвертой пациентки.

В ходе иммуногистохимического исследования были зафиксированы небольшие очаговые скопления плазмоцитов, вырабатывающих IgM, на фоне диффузной инфильтрации стромы с умеренным количеством плазмоцитов, продуцирующих IgG, у женщин с ПГЭ без атипии на фоне ХЭ. Установлено, что для пациенток с СГЭ без атипии в сочетании с ХЭ характерна диффузная плазмочитарная инфильтрация стромы с умеренным числом плазмоцитов, вырабатывающих IgM, и со значительным преобладанием в инфильтрате плазмоцитов, продуцирующих IgG.

Согласно результатам иммуногистохимического анализа как в эпителии желез, так и в строме наиболее высокий уровень экспрессии ER-α и PR отмечали в неизменном эндометрии в фазу пролиферации (табл. 2). У пациенток с ПГЭ в сочетании с ХЭ средний уровень экспрессии ER-α в эпителии желез составил 111,8 ± 3,6 балла, средний уровень экспрессии PR в эпителии желез — 170,4 ± 4,6 балла (оба значения были достоверно ниже, чем в контроле: p < 0,05).

Таблица 1

Результаты морфологического исследования эндометрия у обследованных пациенток в динамике

Морфологические изменения эндометрия	До лечения		Через 1 месяц		Через 6 месяцев	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отек стромы эндометрия	64	100,0	15	23,4*	9	14,1*
Инфильтрация стромы эндометрия	58	90,6	26	40,6*	22	34,4*
В том числе:						
• лимфоцитами	41	64,1	18	28,1*	16	25,0*
• лимфоцитами с гистиоцитами	17	26,5	8	12,5*	6	9,4*
Альтерация эпителиоцитов и клеток желез	18	28,1	11	17,2*	8	12,5*
Некроз стромы эндометрия	3	4,7	–	–	–	–
Явления тромбоваскулита с признаками организации тромбов	6	9,4	3	4,7*	3	4,7*
Умеренный фиброз волокнистых структур стромы эндометрия	45	70,3	15	23,4*	11	17,2*
Выраженная фибробластическая трансформация стромы эндометрия	15	23,4	10	15,6*	8	12,5*
Стромальные кальцификаты	11	17,2	6	9,4*	4	6,3*
Децидуальноподобная реакция стромы эндометрия	–	–	–	–	61	95,3
Железистый эпителий без признаков функциональной активности	–	–	–	–	61	95,3
Очаговая гиперплазия эндометрия	–	–	–	–	3	4,7
Простая гиперплазия эндометрия без атипии	32	50,0	32	50,0	3	4,7
Сложная гиперплазия эндометрия без атипии	32	50,0	32	50,0	–	–

* P < 0,05 при сравнении с показателями до лечения.

У пациенток с СГЭ в сочетании с ХЭ средний уровень экспрессии ER-α в эпителии желез составил $102,5 \pm 4,2$ балла, а уровень PR — $163,2 \pm 5,2$ балла (в обоих случаях имелись достоверные отличия от показателей контрольной группы: $p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [10].

В результате оценки равномерности распределения рецепторов в эпителии желез эндометрия у 35,3% пациенток с ПГЭ в сочетании с ХЭ и в 52,1% случаев СГЭ в сочетании с ХЭ имело место нерегулярное распределение ER-α и/или PR вплоть до полного исчезновения в эпителии желез. При этом наибольшее число рецептор-негативных зон как при ПГЭ, так и при СГЭ приходилось на ER-α. Следует отметить, что независимо от формы гиперплазии в строге эндометрия выявлена более низкая экспрессия ER-α, чем в железах (см. табл. 2). Аналогичную тенденцию наблюдали и в отношении экспрессии PR.

Всем пациентам проведен разработанный нами двухэтапный метод лечения хронического эндометрита.

По данным УЗИ, через месяц от начала лечения размеры матки уменьшились у 64,1% пациенток, через 6 месяцев — у 82,8%: длина матки — от $62,46 \pm 4,54$ мм до $56,80 \pm 4,52$ мм; ширина матки — от $58,18 \pm 2,42$ мм до $40,74 \pm 1,12$ мм; передне-задний размер — от $50,35 \pm 1,08$ мм до $28,68 \pm 0,94$ мм. Кроме того, после окончания второго этапа у каждой второй участницы (54,7%) снизилась неравномерность экзогенности миометрия. На момент начала приема гормональной терапии средняя толщина эндометрия составляла $4,2 \pm 0,2$ мм и существенно не менялась на протяжении трех месяцев (через 3 месяца — $3,8 \pm 0,2$ мм). Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что у 45,3% женщин толщина эндометрия на протяжении первых трех месяцев была менее 5 мм, в 50,0% случаев колебалась от 5 мм до 8 мм и лишь у 4,7% пациенток через 3 месяцев терапии, толщина эндометрия превышала 8 мм. Через 6 месяцев приема гормональной терапии отмечалась четкая динамика уменьшения срединного М-эхо, его среднее значение достоверно снизилось по отношению к исходному и составило $2,8 \pm 0,2$ мм.

Таблица 2

Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам при различных формах гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом и в нормальном эндометрии (группа контроля), баллы

Показатели	Рецепторы к эстрогенам				Рецепторы к прогестерону			
	эпителий желез эндометрия		строма эндометрия		эпителий желез эндометрия		строма эндометрия	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Простая гиперплазия эндометрия без атипии, хронический эндометрит	$111,8 \pm 3,6^*$	$136,2 \pm 5,4^*$	$56,9 \pm 4,8^*$	$105,8 \pm 8,1^{**}$	$170,4 \pm 4,6^*$	$207,1 \pm 3,2$	$134,5 \pm 5,4^*$	$174,1 \pm 4,6$
Сложная гиперплазия эндометрия без атипии, хронический эндометрит	$102,5 \pm 4,2^*$	$121,05 \pm 7,3^*$	$42,7 \pm 6,1^*$	$78,4 \pm 6,1^{**}$	$163,2 \pm 5,2^*$	$170,7 \pm 3,8$	$128,7 \pm 8,3^*$	$137,5 \pm 2,6$
Стадия пролиферации эндометрия (группа контроля)	$226,4 \pm 8,5$		$174,2 \pm 5,2$		$235,1 \pm 9,2$		$198,3 \pm 8,2$	

* P < 0,05 при сравнении с контролем.
** P < 0,05 при сравнении с исходными данными.

Таблица 3

Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала у обследованных пациенток до и после лечения

Микроорганизмы	Частота выявления				Степень обсемененности, КОЕ/мл	
	до лечения		после лечения		до лечения	после лечения
	абс.	%	абс.	%		
Бактерии семейства <i>Staphylococcaceae</i>	42	65,6	24	37,5*	10^4-10^6	$10-10^3$
В том числе:	28	43,8	15	23,4*	10^5-10^6	10^4-10^5
• <i>S. epidermidis</i>	14	21,8	9	14,1*		$10-10^2$
• <i>S. saprophyticus</i>						
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	10	15,6	7	10,9	10^4-10^5	10^2-10^3
В том числе:	7	10,9	2	7,8	10^4-10^5	10^2-10^3
• <i>Escherichia coli</i>	3	4,7		3,1	10^4-10^5	10^2-10^3
• <i>Proteus vulgaris</i>						
Бактерии семейства <i>Enterococcaceae</i>	9	14,1	6	9,4*	10^4-10^6	$10-10^2$
В том числе:	9	14,1	6	9,4*	10^4-10^6	$10-10^2$
• <i>E. faecalis</i>						
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	6,3	2	3,1*	10^4-10^6	10^2-10^3

* P < 0,05 при сравнении с показателями до лечения

Результаты оценки плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия у обследованных пациенток в динамике, баллы

Показатели	Плазмоциты, продуцирующие иммуноглобулины М		Плазмоциты, продуцирующие иммуноглобулины G	
	до лечения	через 6 месяцев	до лечения	через 6 месяцев
Стадия пролиферации эндометрия (n = 10)	0	0	0	0
Простая гиперплазия эндометрия без атипии, хронический эндометрит (n = 32)	1	0	2	0*
Сложная гиперплазия эндометрия без атипии, хронический эндометрит (n = 32)	2	0*	3	1*

* $P < 0,05$ при сравнении с показателями до лечения.

Результаты бактериологического исследования посевов из цервикального канала после окончания лечения свидетельствовали об эффективности терапии препаратом Катеджель с лидокаином (табл. 3).

Анализ данных морфологического, а также иммуногистохимического исследования эндометрия, проведенного после окончания двухэтапной терапии ХЭ, свидетельствовал о выраженной эффективности предложенного метода (см. табл. 1, 4).

Двухэтапная терапия ХЭ у пациенток с ГПЭ в перименопаузе позволила восстановить морфофункциональный потенциал эндометрия, что выразилось в повышении экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам (см. табл. 2).

После окончания гормональной терапии морфологические признаки ГПЭ отсутствовали у 95,3% пациенток и лишь

у 4,7% определялись очаги гиперплазированного эндометрия, гистологически верифицированные как ПГЭ без атипии (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что преобладающий ХЭ посредством изменения рецепторной чувствительности ткани эндометрия существенно влияет на исход лечения ГПЭ, требующей гормонотерапии. Предложенный комплекс лечебных мероприятий, включающий двухэтапный метод лечения ХЭ с применением ферментной терапии, направленный на приоритетное восстановление морфофункционального состояния эндометрия с последующей гормональной терапией позволяет при простом ГПЭ в сочетании с ХЭ улучшить исход лечения в 1,6 раза ($p < 0,05$), при сложной — в 1,5 раза ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселёв В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. 468 с.
2. Полуклиническая гинекология / Под ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 640 с.
3. Спиридонова Н. В., Буданова М. В., Мелкадзе Е. В. Пелоиды в лечении хронического эндометрита // Нелекарственная медицина. 2010. № 1. С. 77–79.
4. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
5. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему // Вестн. Волгоградского гос. мед. университета. 2013. № 3 (47). С. 9–15.
6. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Вдовин С. В., Сперанский Д. Л. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста // Вестн. Волгоградского гос. мед. университета. 2012. № 2 (42). С. 95–98.

7. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // Лечащий врач. 2012. № 11. С. 35–40.
8. Хашукоева А. З., Водяник Н. Д., Хлынова С. А., Цомаева Е. А. Хронический эндометрит — проблема и решения // Лечащий врач. 2012. № 3. С. 42–45.
9. Шестакова И. Г., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Осьмакова А. А. Терапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе // Фарматека. 2015. № 3 (296). С. 66–70.
10. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Овсянникова Т. В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. № 3. С. 10–15.
11. Allison K. H., Tenpenny E., Reed S. D., Swisher E. M. et al. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2008. Vol. 16. N 4. P. 329–343.
12. Mills A. M., Longacre T. A. Endometrial hyperplasia // Semin. Diagn. Pathol. 2010. Vol. 27. N 4. P. 199–214. ■

Библиографическая ссылка:

Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Современный подход к лечению хронического эндометрита у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 15–20.

Вакцинация против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: современные представления

Н. В. Зароченцева^{1,2}, Ю. М. Белая¹, Л. В. Кещьян³

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

³ Наро-Фоминская районная больница № 1, Московская область, г. Наро-Фоминск

Цель обзора: обобщить современные представления о проблеме рака шейки матки (РШМ), рассмотреть вопросы вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ).

Основные положения. Ежегодно в мире диагностируют более 500 тысяч новых случаев РШМ и более 270 тысяч женщин умирают от этого заболевания. В России в общей структуре онкологической заболеваемости РШМ занимает 6-е место (5,3%), а среди органов репродуктивной системы — 3-е место после рака молочной железы и эндометрия (14%). С 2003 по 2013 г. прирост заболеваемости РШМ в Российской Федерации составил 25,18% [6].

Приоритетным направлением профилактики РШМ, наряду с цитологическим скринингом, признана вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции. Правительством РФ вакцинация от ВПЧ была одобрена в 2007 г. Московская область (МО) стала одним из первых регионов проведения масштабного проекта по иммунизации против РШМ, где была принята и с 2008 г. реализована областная программа «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека», охватившая более 19 тысяч девочек-подростков. Накопленный в Московской области опыт и первые результаты оценки действия вакцин свидетельствуют о их безопасности и эффективности.

Заключение. Профилактика РШМ является приоритетом общественного здравоохранения во всем мире. Профилактические меры по снижению заболеваемости ВПЧ-ассоциированными болезнями должны охватывать как можно большую когорту населения.

Ключевые слова: девочки-подростки, папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, кондиломы, вакцинация, иммунитет.

Human Papillomavirus Vaccine and Cervical Cancer: Present-Day Ideas

N. V. Zarochentseva^{1,2}, Yu. M. Belaya¹, L. V. Keshchian³

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (MONIAG)

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

³ Naro-Fominsk District Hospital No. 1, Naro-Fominsk, Moscow Region

Objective of the Review: to summarize the present-day views on cervical cancer (CC), to review objections to human papillomavirus (HPV) vaccine.

Key Points: Annually and globally, more than 500 thousands new cases of CC are diagnosed, and more than 270 thousand women die from this cause. In Russia, CC is at the 6th place (5.3%) in the general oncological morbidity pattern, and at the 3rd place (14%) in the reproductive system morbidity pattern (after breast cancer and endometrium cancer). The incidence of cervical cancer in the Russian Federation increased by 25.18% from 2003 to 2013.

HPV vaccine is a priority measure of CC prevention, along with the cytological screening. The Government of the Russian Federation approved HPV vaccine in 2007. Moscow Region (MR) was one of the first regions to perform a large-scale project of immunization against CC. It was MR where the regional program "Vaccine prevention of oncological diseases caused by human papillomavirus" was approved and has been implemented since 2008. That program covered more than 19 thousand of adolescent girls.

Conclusion: Prevention of CC is one of the global priorities of health care. A cohort as large as possible should be covered by the preventive measures aimed at lowering incidence of HPV-associated diseases.

Keywords: adolescent girls, human papillomavirus infection, cervical cancer, condylomas, vaccination, immunity.

В 2013 г. Всемирная ассамблея здравоохранения определила рак шейки матки (РШМ) в качестве одного из приоритетных пунктов Плана действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. Начиная с 2006 г. во всем мире приоритетным направлением в профилактике РШМ наряду с проведением скрининговых программ признана вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ). Возможность вакцинации от папилломавирусной инфекции (ПВИ) для первичной профилактики инфицирования и развития РШМ представляет собой одно из главных достижений науки последних десятилетий. В 2008 г. Харальду цур Хаузену из Немецкого центра исследования рака в Гейдельберге Нобелевский комитет присудил премию по физиологии и медицине за откры-

тие ВПЧ, вызывающих РШМ [17, 22, 30]. Однако впервые теорию появления опухолевого роста, в которой огромная роль принадлежала вирусам, изложил российский ученый Л. А. Зильбер в 1935 г. [10, 29].

Ежегодно ВПЧ-инфекция ответственна за 530 тысяч новых случаев заболевания РШМ и 275 тысяч случаев смерти от РШМ [7]. В мире каждый год регистрируют порядка 100 тысяч случаев ВПЧ-ассоциированного анального рака у женщин и мужчин; у 15–20% больных раком головы и шеи (около 400 тысяч человек) выявляют ВПЧ [25]. В России ВПЧ является причиной широкого спектра онкологических заболеваний: в 2014 г. рак вульвы впервые выявили у 1852 женщин и рак влагалища — у 458; было зарегистрировано 4249 случаев рака полости рта, 2030 случаев рака гортаноглотки

Белая Юлия Михайловна — к. м. н., научный сотрудник поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ; главный специалист — гинеколог детского и юношеского возраста МЗ МО. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Зароченцева Нина Викторовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИИАГ; профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Кещьян Людмила Викторовна — к. м. н., главный врач ГБУЗ МО «Наро-Фоминская РБ № 1». 143300, Московская область, г. Наро-Фоминск, ул. Новикова, д. 34. E-mail: redaktor@rusmg.ru

и 2445 случаев рака ротоглотки. Ежегодно регистрируется около 500 случаев рака пениса, чаще всего у мужчин старше 60 лет. Наиболее часто при этом выявляют ВПЧ 16-го типа [3].

Международное агентство по исследованиям в области рака (International Agency for Research on Cancer) определило, что ПВИ — вакциноуправляемая инфекция, а предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой РШМ [11, 15, 16]. В настоящее время профилактические вакцины против ВПЧ зарегистрированы более чем в 130 странах мира. Национальные программы вакцинации от ВПЧ рекомендованы в 63 странах, в ряде стран наряду с девочками вакцинируют и мальчиков (Австралия, США, Канада, Австрия и др.).

Процесс создания вакцин против ВПЧ был сложным, поскольку до настоящего времени не существует пермисивной клеточной системы для размножения ВПЧ *in vitro*. Мишенью реализации превентивного эффекта вакцины служит основной капсидный белок ВПЧ L1. Геном папилломавируса содержит 8–10 генов, которые в зависимости от типа вируса подразделяются на ранние и поздние [15]. В процессе озлокачествления наиболее важную роль играют так называемые ранние белки E6 и E7, которые интегрируются в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. Их считают перспективными для создания терапевтических вакцин. Поздние гены кодируют синтез капсидных белков. Сферическая поверхность вируса состоит из 360 копий белка L1 и 12 копий белка L2 [27]. После инфицирования эпителия ВПЧ в его верхних слоях отмечается продукция большого количества капсидных белков, формирующих оболочку вируса, в которую «упаковывается» вирусная ДНК. Наибольшей иммуногенностью обладают поздние капсидные белки, поэтому L1 — главный белок вирусного капсида — избран мишенью для создания профилактической вакцины, способной предотвратить продукцию ВПЧ.

Важным этапом в истории вакцины против ВПЧ явилось создание австралийскими учеными рекомбинантной вирусоподобной частицы, которая была синтезирована искусственным путем и не содержала геномного материала, т. е. ДНК ВПЧ. Вирусоподобная частица была создана путем экзогенной экспрессии белка L1 в различных клетках (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.). Она не способна вызвать инфекционный процесс, однако хорошо стимулирует продукцию нейтрализующих антител, которые впоследствии связываются с капсидом ВПЧ при инфицировании.

Иммунитет против ВПЧ является типоспецифическим или приобретенным в процессе контакта с инфекционным агентом. Введение вакцины приводит к стимуляции выработки антител, цель которых — распознавание и нейтрализация чужеродных белков. Антитела синтезируются плазматическими клетками — В-лимфоцитами, которые обладают длительной памятью; благодаря клеточной памяти при будущем контакте с возбудителем-антигеном запускается новый процесс выработки нейтрализующих антител, что важно для создания долговременного иммунитета. Дополнительно к антигену в вакцину вводят специальные вещества — адъюванты, например соли алюминия, которые используются во многих современных вакцинах для усиления иммунного ответа. В настоящее время созданы три профилактические ВПЧ-вакцины.

С 2006 по 2015 г. в мире было применено более 200 млн доз вакцин против ВПЧ и накоплен достаточно большой объем данных по их эффективности и безопасности [24].

В России вакцинация против ВПЧ была одобрена правительством в 2007 г. С 2008 г. в 27 субъектах РФ (Московская

область, Сахалинская область, Свердловская область, города Москва, Ярославль, Санкт-Петербург, Новосибирск, Смоленск, Екатеринбург, Пермский край, Ханты-Мансийский автономный округ и др.) было привито свыше 100 тысяч девочек-подростков [14]. Вопросами вакцинопрофилактики ПВИ в Российской Федерации активно занимаются многие ученые: В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, С. М. Харит, Л. С. Намазова-Баранова и др. [1]. Регламентируют вакцинальные программы региональные нормативные документы.

Позиция Всемирной организации здравоохранения. ВОЗ осознает серьезность проблемы РШМ и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и рекомендует включать ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации при условии, что: профилактика РШМ и/или других заболеваний, вызываемых ВПЧ, является приоритетом общественного здравоохранения; внедрение вакцины выполнимо в плане организации; может быть обеспечено устойчивое финансирование, будет принята во внимание экономическая эффективность стратегий вакцинации в стране или области [2].

Вакцинация против ВПЧ не отменяет необходимости цитологического скрининга и регулярных гинекологических осмотров в рамках вторичной профилактики.

Самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение ПВИ, которая остается основной причиной развития онкологической патологии. Поэтому профилактическая вакцинация против ВПЧ наряду с программами скрининга является частью согласованной стратегии и тактики борьбы с РШМ.

Характеристика вакцин. Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ПВИ, в мире зарегистрированы три вакцины: двухвалентная (Церварикс, ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз с. а.», Бельгия), содержащая антигены ВПЧ 16-го и 18-го типов; четырехвалентная (Гардасил, «Мерк Шарп и Доум Б. В.», Нидерланды), содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, и девятивалентная (Гардасил 9, «Мерк Шарп и Доум Б. В.», Нидерланды), содержащая антигены ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типов.

В России сертифицированы две вакцины: двухвалентная (Церварикс) и четырехвалентная (Гардасил) (табл.).

Обе вакцины получены с использованием рекомбинантной технологии из очищенных капсидных белков L1, которые путем самосборки образуют ВПЧ-типоспецифические пустые оболочки, или вирусоподобные частицы. Эти вакцины не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных ДНК и, следовательно, не являются инфекционными; они не содержат антибиотиков или консервантов.

Курс вакцинации рекомендуется провести до начала сексуальной активности, т. е. до того, когда подростки потенциально могут подвергнуться инфицированию ВПЧ [2], однако вакцинация эффективна и в старшем возрасте — до 45 лет (Гардасил). Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, основной целевой группой для проведения иммунизации против ПВИ являются девочки от 9–10 лет до 13 лет [2]. Стандартный курс вакцинации состоит из трех доз, с 2015 г. введена альтернативная двухдозовая схема — 0–6 месяцев, — которая также является эффективной.

При проведении вакцинопрофилактики необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации [13],

Сравнение вакцин против вируса папилломы человека

Параметры сравнения	Гардасил (ЛС-002293 — 12.03.2015)	Церварикс (ЛСР-006423/08 — 26.02.2015)
Валентность	Четырехвалентная рекомбинантная вакцина	Двухвалентная рекомбинантная вакцина
Состав	<i>Белки:</i> белок L1 типов ВПЧ 6 (20 мкг), 11 (40 мкг), 16 (40 мкг) и 18 (20 мкг). <i>Адьювант:</i> алюминия гидроксифосфата сульфат аморфный (225 мкг) и дрожжевой субстрат. <i>Вспомогательные вещества:</i> натрия хлорид, L-гистидин, полисорбат, натрия борат, вода для инъекций. <i>Производится с использованием дрожжевого субстрата и включает в качестве адьюванта алюминия гидроксифосфата сульфат аморфный</i>	<i>Белки:</i> белок L1 типов ВПЧ 16 (20 мкг) и 18 (20 мкг). <i>Адьювант:</i> AS04 состоит из гидроксида алюминия (500 мкг) и 3-О-дезацил-4'-монофосфориллипида А (50 мкг). <i>Вспомогательные вещества:</i> натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций. <i>Производится с использованием новой системы экспрессии бакуловируса в клетки Trichoplusiani</i>
Форма выпуска	Флакон с 1 дозой (0,5 мл) вакцины; одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины	Одноразовый шприц с 1 дозой (0,5 мл) вакцины
Назначение	<i>Профилактика у девочек и женщин:</i> рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызываемых ВПЧ 16 и 18; аногенитальных бородавок, вызываемых ВПЧ 6 и 11; CIN I–III и аденокарциномы шейки матки <i>in situ</i> , VaIN, VIN, AIN 1–3-й степени, обусловливаемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18. <i>Профилактика у мальчиков и мужчин:</i> рака анального канала, обусловливаемого ВПЧ 6, 11, 16 и 18; аногенитальных бородавок, вызываемых ВПЧ 6 и 11; предраковых, диспластических состояний и AIN 1–3-й степени, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18	Профилактика персистирующей ПВИ, предраковых поражений шейки матки, влагалища и вульвы, рака шейки матки, вульвы, влагалища (плоскоклеточного и аденокарциномы), обусловливаемых ВПЧ высокого онкогенного риска
Возраст проведения вакцинации	Девочки и женщины: от 9 до 45 лет; мальчики и мужчины: от 9 до 26 лет	Девочки и женщины: от 9 до 25 лет
Способ введения	Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или верхненаружную поверхность средней трети бедра	Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча
Схема введения	Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по стандартной схеме: 0–2–6 месяцев. Допускается ускоренная схема, при которой вторая доза вводится через 1 месяц после первой дозы, а третья — через 3 месяца после второй дозы. Курс считается завершённым даже при нарушении интервалов между прививками, если полный курс иммунизации проведен в течение 1 года. У лиц в возрасте от 9 до 13 лет допускается альтернативная двухдозовая схема: 0–6 месяцев. При этом в случае введения второй дозы ранее чем через 6 месяцев после первой дозы следует ввести третью дозу. Рекомендовано продолжать курс вакцинации той же вакциной, поскольку вакцины против ВПЧ не являются взаимозаменяемыми [4]	Выбор схемы зависит от возраста вакцинируемой. Стандартный курс вакцинации: 0–1–6 месяцев. При необходимости изменения графика вторая доза может быть введена через 1–2,5 месяца после первой дозы, а третья — через 5–12 месяцев после первой дозы. Иммунизация девочек от 9 до 14 лет включительно проводится по двухдозовой схеме: 0–6 месяцев. Если девочке данного возраста вторая доза была введена ранее чем через 5 месяцев после первой, то третья доза должна быть введена обязательно
Ревакцинация	Необходимость ревакцинации не установлена	Необходимость ревакцинации не установлена

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; ПВИ — папилломавирусная инфекция; AIN — анальная интраэпителиальная неоплазия; CIN — интраэпителиальная неоплазия шейки матки; VaIN — интраэпителиальная неоплазия влагалища; VIN — интраэпителиальная неоплазия вульвы.

Национальным календарем профилактических прививок [12], а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов [13].

Иммуногенность. Механизм защиты, обеспечиваемой ВПЧ-вакцинами, связан с поликлональными нейтрализующими антителами в отношении основного белка оболочки

вируса L1. Долговечные плазмоциты, находящиеся главным образом в костном мозге, постоянно продуцируют антитела класса IgG и несут ответственность за длительное существование ВПЧ-специфических антител. Циркулирующие антитела, индуцированные вакцинацией, достигают места инфицирования благодаря активной транссудации IgG, по крайней мере в женских половых органах, и пассивной экссудации в местах дефектов кожи и слизистых оболочек, которые, как полагают, необходимы для возникновения ВПЧ-инфекции. Иммунизация также активизирует В-клетки памяти, находящиеся в основном в селезенке и лимфатических узлах. Эффективность защиты зависит от количества и от качества сходства индуцированных вакцинной антител. Проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител более чем у 98% вакцинируемых [14].

Иммуногенность двухвалентной и четырехвалентной вакцин сравнивали в идентичном параллельном исследовании [2]. У женщин в возрасте 18–26 лет через 7 месяцев после начала курса вакцинации нейтрализующие антитела в отношении ВПЧ 16-го и 18-го типов при использовании двухвалентной вакцины были в 3,7 и 7,3 раза соответственно выше, чем при применении четырехвалентной вакцины. Однако с учетом высокой эффективности обеих вакцин неясна клиническая значимость этих находок [14].

Противопоказания к проведению вакцинации против папилломавирусной инфекции [4, 5]. В число противопоказаний входят повышенная чувствительность к компонентам вакцины, развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений при предшествующем введении вакцины от ПВИ. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины введение следующей ее дозы противопоказано.

Нарушения свертываемости крови (гемофилия, тромбоцитопения, прием антикоагулянтов) являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцин. Необходимо принять меры по снижению риска образования постинъекционной гематомы.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний относятся к временным противопоказаниям, иммунизация проводится через 1–2 недели после выздоровления либо в период реконвалесценции или ремиссии. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

Если имеет место инфицирование вакцинным или невакцинным типом ВПЧ, то при решении вопроса о вакцинации необходимо сопоставить возможный риск в связи с предшествующим заражением и потенциальную пользу от вакцинации.

Данных о применении вакцин во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время гестации. Следует предупредить пациенток о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, а при наступлении беременности вакцинацию надо отложить до ее завершения.

Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Применение двухвалентной вакцины в период грудного вскармливания возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает риск.

Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости проходить специальный гинекологический осмотр.

Эффективность вакцин против папилломавирусной инфекции. Лицензирование ВПЧ-вакцин проведено на основании продемонстрированной ими клинической эффективности среди молодых женщин, а в отношении четырехвалентной вакцины — также и среди молодых мужчин [1].

Результаты вакцинации против ПВИ:

- краткосрочные ранние — снижение распространенности заражения типами ВПЧ, входящими в состав вакцин, и уменьшение частоты возникновения аногенитальных кондилом (для четырехвалентной вакцины);
- промежуточные — уменьшение частоты развития предраковых поражений шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), вульвы и влагалища (интраэпителиальная неоплазия вульвы и влагалища);
- долгосрочные — снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированными видами рака.

Снижение заболеваемости раком шейки матки, вульвы и влагалища, а также анальным раком возможно оценить через 15–20 лет после начала вакцинопрофилактики [1].

По данным клинических исследований, эффективность *четырёхвалентной вакцины* против ВПЧ у женщин от 16 до 26 лет в отношении профилактики рака и диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, а также аногенитальных кондилом находится в пределах 98–100%. У женщин от 24 до 45 лет эффективность в отношении профилактики персистирующей инфекции, интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) любой степени или аногенитальных поражений, вызываемых вакцинными штаммами, составляет 88,7% [23].

В Австралии после внедрения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в программу массовой вакцинации девочек-подростков и молодых женщин заболеваемость аногенитальными кондиломами за 4 года (2007–2011 гг.) снизилась на 93% у девушек до 21 года и на 73% у женщин до 30 лет. С учетом данных о высокой эффективности вакцинации было принято решение расширить программу, включив в нее мальчиков [18]. У вакцинированных девушек, получивших по три дозы четырехвалентной вакцины против ВПЧ ($n = 21\ 151$), риск возникновения тяжелых дисплазий шейки матки оказался ниже, чем у непривитых, на 39% [21]. В ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного среди девочек и женщин в возрасте 11–26 лет в период с 2007 по 2011 г. в штате Квинсленд, Австралия ($n = 108\ 353$), выявлено, что, по сравнению с результатами в контрольной группе невакцинированных пациенток, прохождение полного курса трехдозовой вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ обеспечивает защиту от CIN II/III на уровне 46% [19].

По данным проведенного в Швеции популяционного когортного исследования с участием почти 2,21 млн девочек и женщин в возрасте 10–44 лет, проживавших в Швеции с 2006 по 2010 г., у тех, кто получил три дозы четырехвалентной вакцины до достижения 20-летнего возраста, эффективность вакцинации в отношении снижения частоты возникновения остроконечных кондилом составила 76% [26].

Первые результаты вакцинации получены и в России. Московская область стала одним из субъектов РФ, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммунизации девочек 12–13 лет против РШМ. По данным, полученным в Московской области, в районах, где проводилась вакцинация девочек, за 4 года (2008–2012 гг.) произошло снижение

заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек до 17 лет на 42% по сравнению с периодом до вакцинации [9].

Профилактическая эффективность *двухвалентной вакцины* против ВПЧ в популяции исходно неинфицированных женщин 15–25 лет в отношении персистирующей ПВИ 16-го и 18-го типов составила 98% и 97% соответственно; в отношении СИН I–III, обусловливаемых вакцинными штаммами, — 100% и в отношении интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища, вызываемой ВПЧ 16-го и 18-го типов, — более 75% [28].

В профилактике аденокарциномы *in situ* эффективность двухвалентной вакцины была высокой (100%) у ВПЧ-наивных лиц и значительной (76,9%) в вакцинированной когорте [14].

Перекрестная защита. *Двухвалентная вакцина* обеспечивает, согласно инструкции, эффективную защиту от инфицирования и развития предраковых состояний, обусловливаемых генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-го типов): 54%-ную защиту в отношении СИН II+ по 12 онкогенным типам (исключая ВПЧ 16-го и 18-го типов) в популяции исходно неинфицированных женщин; профилактику СИН II+ и СИН III+ у женщин с исходно отрицательной ПЦР по 14 онкогенным типам ВПЧ независимо от типа ДНК в области поражения и от серологического статуса на уровне 65% и более 93% соответственно. Анамнестический иммунный ответ регистрируется в отношении родственных ВПЧ 31-го и 45-го типов [5].

Четырехвалентная вакцина индуцирует ответ в виде формирования сывороточных нейтрализующих антител в отношении ВПЧ 31-го, 33-го и 52-го типов. По результатам сравнения перекрестная защитная эффективность в предотвращении тканевых изменений с высокой степенью злокачественности для двухвалентной вакцины составляет 68%, а для четырехвалентной вакцины — 33% [17].

Длительность защиты вакцинации от папилломавирусной инфекции. Опубликованы данные по эффективной защите на протяжении 9,4 года для двухвалентной вакцины [28] и более 8 лет для четырехвалентной вакцины [20]. Исследования по изучению длительности иммунитета против ПВИ продолжаются.

Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами. *Четырехвалентную вакцину* против ВПЧ можно вводить в один день (в другой рекомендованный участок тела) с рекомбинантной вакциной против гепатита В, с менингококковой конъюгированной вакциной, с инактивированной вакциной против полиомиелита и бесклеточной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша.

Двухвалентная вакцина против ВПЧ может применяться одновременно с такими вакцинами, как инактивированная вакцина против полиомиелита, вакцина против гепатита А, рекомбинантная вакцина против гепатита В, при условии введения в разные участки тела и разными шприцами [2].

Применение с распространенными лекарствами. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков и витаминных средств, гормональных контрацептивов не оказывает воздействия на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцин. Ингаляционные, местные и парентеральные стероиды не влияют на их иммуногенность и безопасность. Вместе с тем у лиц, принимающих иммуносупрессанты (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие средства), защитный эффект вакцинации может быть снижен [4].

Безопасность и поствакцинальные реакции. Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопас-

ности вакцин утверждает, что используемые вакцины безопасны [24].

Безопасность ВПЧ-вакцин контролируется ведущими медицинскими организациями: ВОЗ, Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), Администрацией терапевтических товаров (Therapeutic Goods Administration) и др., — а также странами и компаниями-производителями с помощью систем активного и пассивного надзора за нежелательными явлениями (НЯ). В рамках клинических исследований НЯ называется любое неблагоприятное медицинское проявление — как связанное, так и не связанное с исследуемым препаратом, — которое возникает во время исследования.

Побочные поствакцинальные проявления ВПЧ-вакцин, как правило, несерьезны и непродолжительны. Наиболее частыми НЯ после введения *четырёхвалентной вакцины* являются местные реакции: боль в месте инъекции, эритема, припухлость, гематома и зуд в месте введения, — большинство из которых имеют легкую степень тяжести. В поствакцинальном периоде могут наблюдаться боли в конечностях и повышение температуры тела. Во время пострегистрационного применения сообщалось о таких явлениях, как флегмона, бронхоспазм и крапивница, лимфоаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головная боль, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения.

При использовании *двухвалентной вакцины* в поствакцинальном периоде часто встречаются головная боль, миалгия, артралгия, зуд, сыпь, крапивница, астения, лихорадка более 38 °С, тошнота, рвота, диарея, боли в области живота. Нечасто возникают лимфоаденопатия, головноекружение, уплотнение в месте введения вакцины. Редкими поствакцинальными реакциями признают обморочные состояния, вегетососудистые реакции, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями, аллергические реакции, включая отек Квинке и анафилактические реакции.

На сегодняшний день не выявлено никакой причинно-следственной связи вакцинации против ВПЧ с развитием аутоиммунных заболеваний, неврологических осложнений, венозной тромбоэмболии, бесплодия, не установлено негативных исходов беременности или смерти, что позволило дать однозначные рекомендации по включению вакцин против ВПЧ в программы массовой иммунизации против РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний [1].

Важным свидетельством безопасности вакцин от ВПЧ являются данные о том, что течение беременности и состояние здоровья детей, рожденных вакцинированными женщинами, не отличаются от таковых в популяции и в группе женщин, получавших плацебо. Частота врожденных пороков развития и частота самопроизвольных выкидышей при беременностях, наступивших во время и после применения вакцин, соответствуют таковым в общей популяции [14].

Вакцины могут применяться среди лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных. Следует констатировать, что получены убедительные свидетельства высокой безопасности и низкой реактогенности ВПЧ-вакцин [14, 24].

Экономическая эффективность. Глобальный анализ свидетельствует о том, что вакцинация девочек допубертатного возраста экономически эффективна, особенно в условиях ограниченных ресурсов, когда альтернативные методы профилактики РШМ зачастую имеют ограниченный охват. Результаты фармакоэкономического анализа, проведенного в РФ, позволяют предположить, что затраты на осуществление программы вакцинации против РШМ и других ВПЧ-

ассоциированных заболеваний в России в 5,4 раза меньше ежегодных предотвращаемых потерь. Это имеет существенное социальное и экономическое значение [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика рака шейки матки является приоритетом общественного здравоохранения во всем мире. Профилактические меры по снижению уровня ВПЧ-ассоциированных

заболеваний крайне важны. Чтобы быть эффективной, вакцинация должна охватывать как можно большую когорту населения, что, в свою очередь, требует проведения мероприятий по повышению осведомленности населения, врачей разных специальностей, органов здравоохранения. Накопленный в Московской области опыт и первые результаты оценки действия вакцин свидетельствуют о их безопасности и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Федеральные клинические рекомендации. М.: ПедиатрЪ, 2016. 40 с.
2. Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014 // *Еженед. эпидемиол. бюл.* 2014. Т. 89. № 43. С. 465–492. URL: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_HPВ_Russian_Oct2014.pdf (дата обращения — 15.07.2016).
3. Злокачественные образования в России в 2014 г. Заболеваемость и смертность // Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, В. Г. Петровой. М.: изд-во МНИОИ им. Герцена, 2016. 245 с.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®. URL: <http://www.medi.ru/doc/f2618.htm> (дата обращения — 15.07.2016).
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Церварикс®. URL: <http://www.medi.ru/doc/x1409.htm> (дата обращения — 15.07.2016).
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: изд-во МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, 2015. 250 с.
7. Комплексная борьба с раком шейки матки: Краткое практическое руководство. ВОЗ, 2010. 290 с.
8. Костинов М. П., Зверев В. В. Экономическая эффективность вакцинации против вируса папилломы человека в Российской Федерации // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2012. № 2. С. 43–50.
9. Краснополский В. И., Лозутова Л. С., Зароченцева Н. В., Белая Ю. М. и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2015. № 3. С. 9–14.
10. Кулаков В. И., Аполихина И. А., Прилепская В. Н., Сухих Г. Т. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки // *Гинекология.* 2000. № 1 (2). С. 4–6.
11. Минкина Г. Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2007. № 6. С. 47–51.
12. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014. URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/540503/> (дата обращения — 15.07.2016).
13. Обеспечение безопасности иммунизации: Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2342-08. URL: <http://tegaport.ru/Index2/1/4293834/4293834098.htm> (дата обращения — 15.07.2016).
14. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. акад. Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
15. Роговская С. И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // *Гинекология.* 2007. Т. 9. № 1. С. 15–20.
16. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-инфо, 2012. 190 с.
17. Уварова Е. В., Кумыкова З. Х. ВПЧ-вакцинация подростков: клиническая эффективность и прогностическая значимость // *Эффектив. фармакотерапия. Акушерство и Гинекология.* 2011. № 1. С. 42–46.
18. Ali H., Donovan B., Wand H., Read T. R. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data // *BMJ.* 2013. Vol. 346. P. f2032.
19. Crowe E., Pandeya N., Brotherton J. M., Dobson A. J. et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia // *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. g1458.
20. Ferris D., Samakoses R., Block S. L., Lazcano-Ponce E. et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine // *Pediatrics.* 2014. Vol. 134. N 3. P. e657–665.
21. Gertig D. M., Brotherton J. M., Budd A. C., Drennan K. et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study // *BMC. Med.* 2013. Vol. 11. P. 227.
22. Giannini S. L., Hanon E., Moris P., Van Mechelen M. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. N 33–34. P. 5937–5949.
23. Giuliano A. R., Palefsky J. M., Goldstone S., Moreira E. D. Jr. et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. N 5. P. 401–411.
24. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines, 17 December 2015. URL: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/statement_Dec_2015/en/ (дата обращения — 15.07.2016).
25. GLOBOCAN 2010. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. Accessed on 09/09/2012. Available at www.who.int/hpvcentre
26. Leval A., Herweijer E., Ploner A., Eloranta S. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2013. Vol. 105. N 7. P. 469–474.
27. Munger K., Baldwin A., Edwards K. M., Hayakawa H. et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. N 21. P. 11451–11460.
28. Naud P. S., Roteli-Martins C. M., De Carvalho N. S., Teixeira J. C. et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow up study up to 9.4 years post-vaccination // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. Vol. 10. N 8. P. 2147–2162.
29. Verboon-Maciolek M. A., Gerards L. J., Stoutenbeek P., van Loon A. M. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001. Vol. 145. N 4. P. 153–156.
30. Waxman A. G. Cervical cancer screening in the early post vaccine era // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2008. Vol. 35. N 4. P. 537–548. ■

Библиографическая ссылка:

Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Кещьян Л. В. Вакцинация против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: современные представления // *Доктор.Ру.* 2016. № 7 (124). С. 21–26.

Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия

А. Ф. Михельсон¹, Т. Е. Феоктистова¹, Е. Ю. Лебеденко¹, А. А. Михельсон¹, Е. А. Синельник^{1,2}, М. А. Акименко^{1,2}

¹ Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

² Областная клиническая больница № 2, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: оценка влияния комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстрадиола валерат и диеногест, на риск рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам.

Дизайн: наблюдательное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 184 женщины в возрасте от 21 года 39 лет с гистероскопически и морфологически верифицированными полипами эндометрия, имевшими рецепторы к прогестерону и эстрогенам. Все пациентки нуждались в контрацепции и после полипэктомии и отдельного лечебно-диагностического выскабливания были стратифицированы в зависимости от выбранного ими метода. В I группу вошли 126 женщин, отдавших предпочтение гормональной контрацепции. Эти пациентки получали КОК, в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест, в динамическом режиме дозирования. Во II группу включили 58 женщин, которые предпочли барьерные методы контрацепции. Период наблюдения составил 24 месяца, после чего всем участницам повторно были выполнены гистероскопия и прицельная биопсия эндометрия. Для определения достоверности различий показателей в группах использовали при сравнении средних значений критерий χ^2 , при сравнении доли признака — критерий Z. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне приема КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, в период после полипэктомии и отдельного лечебно-диагностического выскабливания частота выявления рецидива полипа составила 0,8%, на фоне применения барьерной контрацепции — 32,8% ($p < 0,05$).

Заключение. Применение комбинации эстрадиола валерата и диеногеста с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам, что может быть обусловлено преимущественно влиянием диеногеста, входящего в состав препарата. Женщинам репродуктивного возраста после полипэктомии, нуждающимся в контрацепции, целесообразно рекомендовать КОК, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, в режиме динамического дозирования (Клайра). При отказе от использования гормональной контрацепции пациенток следует информировать о риске рецидива и внутриматочных манипуляций, связанных с этим, а также о возможности снижения этого риска на фоне приема указанного препарата.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, полип эндометрия, экспрессия рецепторов к прогестерону и эстрогенам, контрацепция, профилактика рецидива полипа.

Effect of Estradiol Valerate and Dienogest Combination on the Relapse Rate of Hormone-Sensitive Endometrial Polyps

A. F. Mikhelson¹, T. E. Feoktistova¹, E. Yu. Lebedenko¹, A. A. Mikhelson¹, E. A. Sinelnik^{1,2}, M. A. Akimenko^{1,2}

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don

Study Objective: was to assess effect of a combined oral contraceptive (COC) on the risk of endometrial polyps which express sex steroid receptors, after polypectomy in patients who need contraception.

Study Design: Observational study.

Materials and methods: The study enrolled 184 women who were 21–39 years old and had endometrial polyps with receptors to progesterone and estrogens that were verified by hysteroscopy and morphology. All patients needed contraception and were stratified by the chosen method after polypectomy and a separate therapeutic and diagnostic curettage. Group I included 126 women who preferred hormonal contraception. These patients took dynamic doses of COC with estradiol valerate and dienogest. Group II included 58 women who preferred barrier contraception. The observation period was 24 months, and all subjects underwent repeated hysteroscopy and targeted biopsy of endometrium after the end of this period. Significance of the differences between the groups was evaluated with χ^2 -test for comparison of the means and with Z-test for comparison of the rates. The difference was statistically significant at $p < 0.05$.

Study Results: After polypectomy and a separate therapeutic and diagnostic curettage, the polyp relapse rate was 0.8% in the group of COC with estradiol valerate and dienogest and 32.8% in the barrier contraception group ($p < 0.05$).

Conclusion: Administration of estradiol valerate and dienogest combination for contraception after polypectomy significantly decreases relapse rate of endometrial polyps with sex steroid receptors. This effect is thought to be mainly caused by dienogest in this combination. It seems reasonable to recommend combination of estradiol valerate and dienogest COC in dynamic dosing regimen (Qlaira) to women of reproductive age who need contraception after polypectomy. If a patient refuses to use hormonal contraception, she should be informed about the risk of relapse and related intra-uterine manipulations and about the fact that the combination product may lower this risk.

Keywords: combined oral contraceptives, endometrial polyp, expression of progesterone and estrogen receptors, contraception, prevention of polyp relapse.

Полипы эндометрия — часто встречающееся гинекологическое заболевание и одна из причин аномальных маточных кровотечений, в том числе у женщин репро-

дуктивного и перименопаузального возраста, нуждающихся в контрацепции [16]. Распространенность их значительно различается (7,8–42,3%) в зависимости от дефиниции, методов

Акименко Марина Анатольевна — биолог патолого-анатомического отделения ГБУ РО «ОКБ № 2», аспирант центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: redaktor@rusmg.ru (Окончание на с. 28.)

диагностики и когорт женщин [4, 11]. Полипы эндометрия представляют собой эпителиальные образования, которые могут включать сосудистый, железистый, фиброзно-мышечный и соединительно-тканый компоненты, они обычно доброкачественные и редко относятся к атипическим или злокачественным образованиям [13, 16]. В клинической практике широко используют классификацию, согласно которой в зависимости от соотношения и характеристики эпителиального и стромального компонентов различают железистые, железисто-фиброзные, фиброзные и аденоматозные полипы [7].

Многие авторы считают необходимым определение способности полипов отвечать на гормональную (прогестероновую и эстрогеновую) стимуляцию. По данным литературы, у женщин репродуктивного возраста развиваются преимущественно полипы функционального типа, чувствительные к половым стероидам [1, 14]. Рецидивирующий характер течения заболевания наблюдается у 27,7–46% пациенток [3].

Этиология и патогенез полипов эндометрия сложны и недостаточно изучены, во многом потому, что их гетерогенность часто делает выявление единственной причины невозможным. Некоторые авторы ведущую роль в патогенезе полипов эндометрия отводят нарушениям гормональной функции яичников, сопровождающимся гиперэстрогенией и недостатком прогестерона [3, 10]. В отдельных исследованиях в полипах эндометрия не было обнаружено циклических изменений, характерных для остального эндометрия, поэтому их авторы полагают, что локальное воздействие эстрогенов является важным стимулом для их формирования [13]. Аргументом в пользу этого служит частое возникновение полипов эндометрия на фоне лечения агонистом эстрогеновых рецепторов тамоксифеном [12]. Другие авторы, независимо от гормонального рецепторного статуса полипов эндометрия, описывают их общие функциональные характеристики с окружающим эндометрием, включая циклические изменения в течение менструального цикла [15].

Травматическое повреждение эндометрия при многочисленных абортах и диагностических выскабливаниях, выполняемых способом острого кюретажа, способствует патологическому изменению сосудов базального слоя (утолщению и склерозированию их стенок вплоть до развития гиалиноза) с последующими нарушениями тканевого обмена, а также развитию локальных нарушений со стороны рецепторов эндометрия [3]. Поэтому профилактика абортот и использование надежных методов контрацепции, в том числе КОК, безусловно, актуальны у пациенток после удаления полипов как возможные превентивные меры в отношении развития рецидивов заболевания.

В настоящее время накоплен обширный опыт применения КОК на этапе реабилитации после перенесенных гормонозависимых заболеваний женских половых органов [2, 6, 9].

Особой тропностью к эндометрию и выраженной антипролиферативной активностью обладает диеногест, который входит в состав КОК с динамическим режимом дозирования, содержащего эстрадиола валерат [16].

Все вышеизложенное позволило сформулировать научную гипотезу, согласно которой комбинация эстрадиола валерата и диеногеста способствует снижению частоты рецидива полипов эндометрия, имеющих высокую экспрессию рецепторов к половым стероидам.

Целью исследования явилась оценка влияния комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на риск рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор А. Ф. Михельсон) в 2015–2016 гг. В него были включены 184 женщины в возрасте от 21 года до 39 лет с гистероскопически и морфологически верифицированными полипами эндометрия, имевшими рецепторы к прогестерону и эстрогенам.

Критериями включения служили возраст от 21 года до 39 лет, потребность в контрацепции, наличие полипа эндометрия, имевшего выраженную ядерную экспрессию стероидных рецепторов в эпителии желез и стромальных клетках. Критерии исключения пациенток из исследования: планирование беременности, злокачественные новообразования, вирусная инвазия эндометрия.

В *I группу* вошли 126 женщин, отдавших предпочтение гормональной контрацепции. Эти пациентки получали КОК, в состав которого входит эстрадиола валерат и диеногест, обладающий выраженным антипролиферативным действием на эндометрий, в динамическом режиме дозирования (препарат Клайра, производитель — Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ) [16]. Во *II группу* включили 58 женщин, которые отказались от КОК и выбрали барьерные методы контрацепции. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и числу беременностей в анамнезе.

У всех женщин диагноз полипа эндометрия был подтвержден гистероскопически и морфологически. Всем участницам исследования была произведена гистерорезек-

Лебедеенко Елизавета Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Михельсон Александр Феликсович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Михельсон Артур Александрович — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Синельник Елена Александровна — заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУ РО «ОКБ № 2», аспирант центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Феоктистова Татьяна Евгеньевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: feo-t@yandex.ru

(Окончание. Начало см. на с. 27.)

тоскопия полипов эндометрия с помощью электрода-петли. Осуществляли иссечение ножки полипа вместе с подлежащей базальной мембраной. Удаленный материал отправляли на гистологическое исследование с иммуногистохимическим определением рецепторов к прогестерону и эстрогенам. Биоптаты ткани полипов фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, проводили и заключали в парафиновые блоки по классической методике [5].

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполняли в наиболее информативных срезах.

Для исследования использовали моноклональные мышиные антитела к рецептору эстрогенов альфа и к рецептору прогестерона Clone PgR 636 (производитель — Dako). Интенсивность экспрессии оценивали полуколичественным методом — от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная) [8]. Выявленная ядерная экспрессия стероидных рецепторов в эпителии желез и стромальных клетках полипов свидетельствовала о высокой чувствительности рецепторов к прогестерону и эстрогенам (рис. 1, 2), что обусловило выбор КОК с доказанным суммарным антипролиферативным влиянием на эндометрий [16].

Длительность проспективного наблюдения составила 24 месяца. Всем пациенткам проводили УЗИ в динамике: на 6–7-й день менструального цикла каждые 3 месяца в течение всего периода наблюдения. При подозрении на патологию эндометрия по данным ультразвукового скрининга осуществляли контрольную гистероскопию и раздельное лечебно-диагностическое выскабливание на 7–9-й день менструального цикла. Всем пациенткам в качестве контроля через 24 месяца после полипэктомии выполняли гистероскопию и прицельную биопсию эндометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст участниц I группы составил $32 \pm 0,85$ года, II группы — $31 \pm 1,94$ года ($p > 0,05$). Женщины обеих групп были сопоставимы по числу беременностей в анамнезе, из них окончились родами в срок в I группе 77,8%, во II группе — 72,4% ($p > 0,05$). Обращает на себя внима-

ние высокая частота аборт в анамнезе в обеих группах ($p > 0,05$): у 119 (94,4%) пациенток I группы и у 51 (87,9%) пациентки II группы. Внутриматочные вмешательства в анамнезе по поводу железистой гиперплазии эндометрия, затем подтвержденной гистологически, ранее выполняли у 23 (18,3%) и 14 (24,1%) участниц I и II групп соответственно.

Железисто-фиброзный полип был верифицирован в I группе у 88 (69,8%), во II группе — у 39 (67,2%) женщин, железистый полип эндометрия функционального типа — у 38 (30,2%) и 19 (32,8%) пациенток соответственно. Таким образом, группы не различались по структуре полипов, у больных обеих групп преобладали железисто-фиброзные полипы.

Следует отметить, что за 24 месяца наблюдения ни одного случая нежелательной беременности у обследованных женщин не было зарегистрировано.

В I группе рецидив полипа эндометрия имел место у одной (0,8%) пациентки, которая после 6 месяцев самостоятельно прекратила прием гормонального препарата, во II группе — у 19 (32,8%) участниц, что достоверно чаще ($p < 0,05$).

При контрольной гистероскопии на 7–9-й день менструального цикла в I группе в 125 (99,2%) наблюдениях визуализировали бледно-розовый тонкий эндометрий без патологических образований, у одной пациентки (отказавшейся от приема КОК) в полости матки был выявлен полип размером $0,5 \times 18$ мм. Во II группе у 39 пациенток (67,2%) визуализировали ровный эндометрий бледно-розового цвета, у 19 (32,8%) обнаружили полипы различных форм и размеров.

В результате гистологического исследования биоптатов эндометрия и удаленных полипов в I группе у 99,2% женщин определены нефункционирующие железы и атрофия стромы, что является нормальной гистологической картиной для потребительниц КОК, а у пациентки с рецидивом полип оказался железисто-фиброзным с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках. Во II группе у 67,2% участниц в эндометрии имела место нормальная пролиферация желез и стромы. Из 19 удаленных полипов в этой группе 9 (47,3%) были железисто-

Рис. 1. Железистый полип эндометрия. Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецептору эстрогена. Отмечается выраженная ядерная экспрессия в эпителии желез и стромальных клетках.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$.

Фото авторов

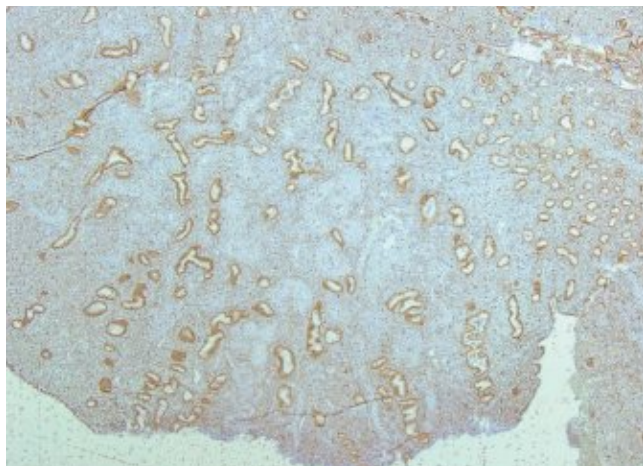


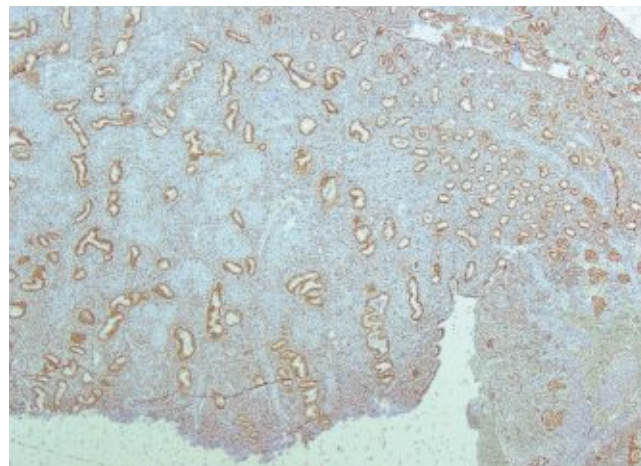
Рис. 2. Железистый полип эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецептору прогестерона.

Отмечается выраженная ядерная экспрессия в эпителии желез и стромальных клетках.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$.

Фото авторов



фиброзными с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках, 8 (42,1%) — железистыми с выраженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках, 1 (5,3%) — фиброзным с отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону, 1 (5,3%) — аденоматозным с резко сниженной ядерной экспрессией в эпителии желез и стромальных клетках; различия при межгрупповом сравнении статистически значимы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для пациенток репродуктивного возраста характерны полипы эндометрия, которые отличает выраженная экспрессия рецепторов к половым стероидам. Это не противоречит результатам других исследователей [1, 14] и подтверждает нашу точку зрения, что в удаленных полипах целесообразно определять наличие рецепторов к эстрогенам и прогестерону. При этом чаще встречаются железисто-фиброзные полипы. Использование КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным потенциалом, помимо надежной контрацепции, позволяет получить дополнительное неконтрацептивное преимущество — достоверное снижение частоты рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к эстро-

генам и прогестерону (32,8% случаев рецидивов на фоне барьерной контрацепции против 0,8% в группе получавших КОК с эстрадиола валератом и диеногестом), что созвучно публикациям других авторов [1, 6, 16].

Полученные данные указывают на гормонозависимую подоплеку рецидива заболевания и подтверждают выдвинутую на старте исследования научную гипотезу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации эстрадиола валерата и диеногеста с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам, что может быть обусловлено влиянием преимущественно диеногеста, входящего в состав препарата. Женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции после полипэктомии, целесообразно рекомендовать комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, в режиме динамического дозирования (Клайра). При отказе от использования гормональной контрацепции пациенток следует информировать о риске рецидива и внутриматочных манипуляций, связанных с этим, а также о возможности снижения этого риска на фоне приема Клайры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеев А. В., Баударбекова М. М., Кузьо И. А. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов // Патология. 2011. Т. 8. № 2. С. 114–117.
2. Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б. Оценка влияния комбинированных оральных контрацептивов на состояние овариального резерва у юных и молодых женщин после оперативного вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных болезней яичников // Фарматека. 2013. № 12 (265). С. 68–70.
3. Клинышкова Т. В., Фролова Н. В., Мозговой С. И. Клиническая ценность всесторонней оценки эндометриального статуса рецептора в эндометриальных полипах // Акушерство и гинекология. 2011. № 3. С. 37–41.
4. Коваленко Е. П. Клинические особенности течения пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин фертильного и раннего менопаузального возрастов // Таврический мед.-биол. вестн. 2013. Т. 16. № 2–2 (62). С. 41–46.
5. Микротехника: практикум / Сост. И. П. Комарова. Ярославль: изд-во ЯрГУ, 2013. 60 с.
6. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Маклецова С. А. Оптимизация врачебного выбора гормональной контрацепции как путь к сохранению здоровья женщин на популяционном уровне // StatusPraesens. 2016. № 1 (30). С. 20–28.
7. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Карева Е. Н., Голова Ю. А. и др. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 33–39.
8. Тяюкина И. П., Мустафина Л. М., Тихоновская О. А., Логвинов С. В. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и морфофункциональное состояние эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями // Бюл. суб. медицины. 2009. № 2. С. 50–56.
9. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013. 48 с.
10. Carvalho F. M., Aguiar F. N., Tomioka R., de Oliveira R. M. et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 170. N 1. P. 152–156.
11. Dreisler E., Stampe Sorensen S., Ibsen P. H., Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 33. N 1. P. 102–108.
12. Hapangama D. K., Kamal A. M., Bulmer J. N. Estrogen receptor b: the guardian of the endometrium // Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21. N 2. P. 174–193.
13. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G. et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2013. Vol. 34. N 1. P. 5–22.
14. Lasmar B. P., Lasmar R. B. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia // Int. J. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 123. N 3. P. 236–239.
15. Munro M. G., Critchley H. O. D., Brode M. S., Fraser I. S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 113. N 1. P. 3–13.
16. Ruan X., Seeger H., Mueck A. O. The pharmacology of dienogest // Maturitas. 2012. Vol. 71. N 4. P. 337–344. ■

Библиографическая ссылка:

Михельсон А. Ф., Феоктистова Т. Е., Лебедево Е. Ю., Михельсон А. А. и др. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 27–31.

«Нужно уметь использовать современные технологии при тяжелых заболеваниях...»

Тетелютина Фаина Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат профессиональной премии «Репродуктивное завтра России» (2012), заслуженный деятель науки и образования РАЕН, заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики. Основатель научной школы «Женское здоровье при заболеваниях сердечно-сосудистой системы», председатель Удмуртской республиканской общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов». Имеет более 400 печатных трудов, подготовила 17 кандидатов медицинских наук.



— **Уважаемая Фаина Константиновна, почему Ваш выбор пал на медицинскую профессию, Вы из династии врачей?**

— В моем роду до меня врачей не было, я первая, но теперь мою семью можно смело назвать врачебной династией: сын, Тетелютин Антон Олегович, по линии отца уже в шестом поколении тех, кто выбрал своей специальностью медицину.

— **Какую роль в Вашей жизни, становлении как специалиста сыграл первый учитель? И кого из наставников Вы хотели бы еще вспомнить?**

— Моим первым учителем и наставником был ведущий российский ученый-физиолог, известный специалист в области физиологии подкорковых структур доктор медицинских наук, профессор, ректор Ижевской государственной медицинской академии Георгий Ефимович Данилов. Он внес большую лепту в мое становление и как врача, и как человека. Это был удивительный организатор, порядочный и принципиальный человек. С любым сотрудником ему всегда удавалось находить общие интересы. Занимаясь с нами в студенческом кружке, он учил проводить исследования, писать и оформлять научные работы, выступать на конференциях. Мы старались перенять его трудолюбие, умение выстраивать взаимоотношения с людьми и находиться на одной волне с собеседником.

После окончания клинической ординатуры по акушерству и гинекологии я работала заведующей женской консультацией медсанчасти «Ижмаш», главным врачом которой в то время была кандидат медицинских наук Тамара Васильевна Крупина. В консультации было 22 врачебных участка, это 65 тысяч женщин. При всеобщей диспансеризации населения мы первыми в Удмуртской Республике внедрили патронаж беременных и родильниц на дому, ввели специализированные приемы.

«Нами был разработан алгоритм прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода, плода и новорожденного у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы»

В профессии акушера-гинеколога моим учителем была доктор медицинских наук, профессор Людмила Федоровна Шинкарева, которая создала школу по изучению эндометриоза. Поэтому свою первую диссертацию я написала на тему «Функциональное состояние щитовидной железы у больных эндометриозом в динамике различных методов лечения».

— **Расскажите, пожалуйста, о кафедре акушерства и гинекологии Ижевской государственной медицинской академии, которую Вы возглавляете.**

— На кафедре я всегда совмещала лечебную работу с педагогической и общественной нагрузкой: входила

в состав парткома вуза и в течение семи лет была ответственным секретарем приемной комиссии. Мне нравится заниматься со студентами, читать лекции. Многих студентов я привела в нашу специальность.

В 2002 году защитила докторскую диссертацию, она называлась «Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца». В дальнейшем мои ученики защитили 17 кандидатских диссертаций

по проблеме взаимовлияния беременности и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Врачу нужно понимать, как вести себя в трудных ситуациях, уметь грамотно оказывать помощь, использовать современные технологии при тяжелых заболеваниях. Поэтому еще в 1990 году нами был разработан алгоритм прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода, плода и новорожденного у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях специализированного диспансерного наблюдения на уровне региона.

Для диагностики ТЭЛА стали использовать ангиопульмографию, кавографию. Постановка каво-фильтров,

чресстернальная пульмонэктомия легочного ствола при тотальной ТЭЛА — все это позволяет сохранить жизнь женщины и реально снизить материнскую смертность.

В настоящее время на нашей кафедре активно разрабатываются несколько научных направлений, среди них дисплазия соединительной ткани у беременных женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, профилактика акушерских кровотечений и ТЭЛА, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, невынашивание беременности ранних сроков и доброкачественные невоспалительные заболевания органов малого таза.

— Насколько эффективным оказалось внедрение алгоритма оказания помощи беременным, роженицам и родильницам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с ТЭЛА?

— Это привело к резкому сокращению материнской смертности на клинических базах нашей кафедры. За время работы по алгоритму мы не потеряли ни одну родильницу с сердечно-сосудистым заболеванием.

— Под Вашим руководством в регионе одними из первых в стране широко внедрили в акушерскую и гинекологическую практику эмболизацию маточных артерий при массивных кровотечениях, а также при миоме матки. Когда и как это было?

— В 2002 году, когда я возглавила кафедру акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготов-

кой, главным предложением плаценты и ее вращением), и при массивных кровотечениях у больных раком шейки матки.

С докладом о результатах применения эмболизации маточных артерий (ЭМА) при массивных кровотечениях в акушерстве и гинекологии мы впервые выступили в 2003 году на международном конгрессе «Высокие технологии в акушерстве и гинекологии». С 2003 года широко используем ЭМА и ее комбинацию с агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов при лечении миомы матки. Совместно с кандидатом медицинских наук Еленой Александровной Толстолицкой была исследована эффективность ЭМА у женщин с миомой матки — при бесплодии удалось восстановить фертильность у 68 процентов женщин, беременность закончилась родами у 56 процентов пациенток.

— Как подобные методы лечения миомы матки оцениваются за рубежом? И много ли сторонников у эмболизации маточных артерий в нашей стране?

— На высокую клиническую эффективность ЭМА при миоме матки указывают, в частности, N. Price и соавторы (2005), A. Raikhlin и M. O. Baerlocher (2007). Что касается Российской Федерации, то сейчас ЭМА используется в акушерстве и гинекологии во многих наших регионах, технология активно внедряется академиком РАН Галиной Михайловной Савельевой, членом-корреспондентом РАН Марком Аркадьевичем Курцером, профессорами Валентиной Григорьевной Бреусенко, Александром Леонидовичем Тихомировым, Юлией Эдуардовной Доброхотовой.

«На наших клинических базах внедрена эмболизация маточных и внутренних подвздошных артерий при акушерских кровотечениях и при массивных кровотечениях у больных раком шейки матки»

ки, совместно с заместителем главного врача по акушерско-гинекологической службе Галиной Петровной Феофилактовой и онкогинекологом Татьяной Александровной Прокопьевой мы внедрили на наших клинических базах эмболизацию маточных и внутренних подвздошных артерий при акушерских кровотечениях, особенно в случаях сочетанной патологии плаценты (в частности, у пациенток с цен-

— В Удмуртии проводится масштабная работа по сохранению репродуктивного здоровья женщин. Какой опыт у врачей республики, на Ваш взгляд, могли бы позаимствовать коллеги из других регионов России?

— На уровне регионов мы рекомендовали бы внедрить алгоритмы прегравидарной подготовки с возраста 14 лет, ведения беременности, родов, послеродового периода

и периода новорожденности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также алгоритм ведения беременности, родов и послеродового периода при повышенном риске тромбообразования и ТЭЛА.

— Сегодня происходит реорганизация последипломного образования врачей, внедряется модель непрерывного медицинского образования. Каким Вы его видите? Какие его составляющие уже сегодня используются в Удмуртии?

— Уверена, что у непрерывного постдипломного образования большое будущее, ведь оно поддерживает уровень знаний и навыков врача в течение всей его жизни. Пассивные формы восприятия информации уступают место интерактивным, большую роль должны играть телекоммуникационные технологии. Благодаря им специалисты имеют возможность познавать новое, они ближе к живому общению и позволяют огромному числу врачей прослушивать лекции лучших специалистов. Однако у этих технологий есть и минусы — ограничение во времени и невозможность применения без соответствующих экономических ресурсов. В нашей академии мы планируем организовать кабинет телекоммуникаций.

Сейчас у врачей республики есть широкие возможности для повышения образовательного уровня: сотрудники кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП были на стажировке в США, Венгрии, регулярно проходит множество межрегиональных научно-практических конференций, с 2014 года под руководством доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Виктора Евсеевича Радзинского в рамках национального проекта «Образование» в республике проводятся семинары ведущих российских кафедр. В действующем в академии симуляционном центре проходят мастер-классы по вакуум-экстракции плода, медикаментозному аборт.

— Что бы Вы хотели пожелать молодым специалистам?

— Целеустремленности и трудолюбия в познании профессии и освоении новых технологий.

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

Оценка вероятности успеха имплантации при экстракорпоральном оплодотворении

Е. А. Девятова¹, К. А. Цатурова¹, Э. В. Вартамян^{1, 2}

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

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель исследования: обосновать целесообразность рутинного применения трансвагинальной ультразвуковой доплерографии (ТВУЗДГ) перед переносом эмбриона (ПЭ) для оценки вероятности успеха имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО).

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. 101 женщине был проведен 101 цикл ЭКО и ПЭ. Перед ПЭ всем участницам выполняли ТВУЗДГ, после чего их разделили на две группы в зависимости от исходного характера перфузии эндометрия: в первой группе (n = 38) кривые скоростей кровотока (КСК) были зарегистрированы на всех уровнях сосудистого русла матки; во второй группе (n = 63) КСК отсутствовали на уровне спиральных артерий (СА). Математическую обработку полученных результатов производили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы Excel 2007. Доверительный интервал указан как $M \pm t$, где M — медиана, а $t = 2\sigma$ (2 стандартных отклонения). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. КСК на уровне СА имели 48,0% женщин 20–30 лет и 27,5% — в возрасте от 31 года до 40 лет ($p = 0,049$). При бесплодии длительностью менее 5 лет КСК на уровне СА отсутствовали у 34,0%, а 5 лет и более — у 87,0% ($p = 0,039$). При отсутствии КСК на уровне СА достоверно чаще ($p < 0,05$) фиксировали сочетанное бесплодие (79,5%), бесплодие неясного генеза (77,8%), аденомиоз (72,7%) и хронический эндометрит (72,7%).

При толщине эндометрия (ТЭ) 8–11 мм частота наступления беременности на ПЭ в группах 1 (77,3%) и 2 (51,3%) была статистически значимо выше, чем при других значениях ТЭ; при этом различия между группами также были достоверными. Суммарная частота наступления беременности на ПЭ в группах 1 и 2 составила 63,1% и 39,7% соответственно ($p = 0,045$).

Заключение. Оценка эндометрия методом ТВУЗДГ перед ПЭ в циклах ЭКО позволяет выделить группу высокого риска неудач имплантации и ПЭ и провести этим пациенткам целенаправленную прегравидарную подготовку.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, перенос эмбриона, неудачи экстракорпорального оплодотворения, эндометрит, окно имплантации, доплерография сосудов матки.

Assessing Chances of Successful Implantation in In-Vitro-Fertilization

E. A. Devyatova¹, K. A. Tsaturova¹, E. V. Vartanyan^{1, 2}

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

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objective: To provide the rationale for the use of transvaginal ultrasound with Doppler, as a routine procedure, before embryo transfer (ET) in in-vitro-fertilization (IVF) cycles.

Study Design: This was a retrospective, comparative study.

Materials and Methods: Overall, 101 IVF cycles and ET procedures were performed in this study. In Group 1 (n = 38), blood flow was detected at all levels of uterine vessels. In Group 2 (n = 63), blood flow was absent in spiral arteries (SA). Prior to ET, all patients had transvaginal ultrasound and transvaginal ultrasound with Doppler.

Study Results: Blood flow in SA was detected in 48% of women, aged 20 to 30, and in 27,5% of women, aged 31 to 40 ($p = 0.049$). Blood flow in SA was absent in 34% of women with known infertility of <5 years and in 87% of women who had been infertile for ≥ 5 years ($p = 0.039$). The absence of blood flow in SA was significantly more often ($p < 0.05$) associated with combined infertility (79.5%), unexplained infertility (77.8%), adenomyosis (72.7%), and chronic endometritis (72.7%).

When the endometrial thickness was 8–11 mm, the pregnancy rate after ET was 77.3% in Group 1 and 51.3% in Group 2. This was significantly higher than the pregnancy rate seen in women with other values of endometrial thickness. The group difference was also statistically significant. The overall pregnancy rate after ET was 63.1% in Group 1 and 39.7% in Group 2 ($p = 0.045$).

Conclusion: Using transvaginal ultrasound with Doppler as a method of endometrial assessment prior to ET in IVF cycles will help reduce the rate of implantation failures and significantly improve IVF outcomes.

Keywords: in-vitro fertilization, embryo transfer, in-vitro fertilization failures, endometritis, implantation window, Doppler ultrasound of uterine vessels.

Распространенность бесплодия в мире составляет от 10% до 29% [7, 12]. В Российской Федерации за период с 1998 по 2012 г. темпы прироста рождаемости оказались ниже ожидаемого [2], при этом распространенность бесплодного брака в России достигает 15,0–17,4% и имеет тенденцию к росту [4, 5].

Лечение бесплодия методами ВРТ в России становится все более востребованным: с 2000 по 2013 г. коли-

чество циклов ЭКО увеличилось более чем десятикратно (с 6003 до 64 918 циклов) [6], однако относительное число неудач ЭКО не имеет тенденции к снижению. Существенный вклад в генез маточного фактора бесплодия вносит хронический эндометрит, частота которого при бесплодном браке в целом колеблется от 17,2% до 73,1% [1], составляя до 30,3% у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе [3, 11].

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

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

Цатурова Кристина Ашотовна — к. м. н., главный врач ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Эндометрий в течение менструального цикла подвергается циклическим изменениям: происходят его рост, десквамация и регенерация. Основная его роль заключается в поддержке имплантации эмбриона и успешной реализации репродуктивной функции. Большую часть менструального цикла эндометрий невосприимчив к эмбриону, однако он приобретает особые рецептивные свойства в ограниченном пространственном и временном промежутке лютеиновой фазы цикла, известном как окно имплантации [9, 15]. Последнее характеризуется морфологической и гистологической трансформацией в эндометрии и ассоциируется с изменением активности различных функциональных систем трех участников этого процесса: макроорганизма женщины, эндометрия и эмбриона.

Знание комплекса патогенетических механизмов, контролируемых специфические изменения эндометрия в этот короткий промежуток времени, — ключ к пониманию не только процесса имплантации, но и причин неудач реализации репродуктивной функции при различных гинекологических заболеваниях (хроническом эндометрите, эндометриозе, миоме матки, гиперплазии эндометрия). В то время как в медицинском сообществе укрепляется сознание того, что первопричина большинства осложнений гестационного процесса (преждевременных родов, задержки роста плода, преэклампсии) — неполноценность процесса плацентации, нет единого мнения о ее основополагающих патогенетических механизмах на самых ранних этапах инвазии синцитиотрофобласта [1, 3].

Рецептивность эндометрия регулируется множеством факторов, в том числе эндометриальной перфузией. Недостаточная перфузия может быть существенным звеном в патогенезе бесплодия. Результаты исследования D. Sardana и соавт. (2014) продемонстрировали связь между снижением рецептивности эндометрия и ухудшением его васкуляризации в лютеиновой фазе цикла [10]. Неполноценность плацентации, несомненно, характеризуется неполноценной эндovasкулярной инвазией трофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий (СА), что отчасти лежит в основе неудач ЭКО, а также осложнений гестационного процесса [8].

Трехслойная структура и толщина свыше 7 мм — основные сонографические маркеры рецептивности эндометрия, однако опора на эти признаки часто приводит к ложноположительным результатам. Адекватное кровоснабжение эндометрия — необходимое условие для успешной имплантации. В норме перфузия на уровне СА обнаруживается в лютеиновой фазе цикла. Как известно, высокие значения пульсационного индекса в маточных артериях — предиктор неудач имплантации [13, 14]. Не вызывает сомнений, что васкуляризация эндометрия — признак, обладающий определенной прогностической ценностью в отношении успеха имплантации при переносе эмбриона (ПЭ). Поскольку бластоциста имплантируется в эндометрий, целесообразно косвенно оценивать его рецептивность по адекватности васкуляризации.

В последние годы именно в этой области сосредоточен интерес специалистов репродуктивной медицины. Поиск предикторов успеха имплантации с высокой прогностической ценностью, доступных выявлению неинвазивными методами, остается актуальным.

Цель исследования: обосновать целесообразность рутинного применения трансвагинальной ультразвуковой доплерографии (ТВУЗДГ) перед ПЭ для оценки вероятности успеха имплантации эмбриона при ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное сравнительное исследование вошли женщины ($n = 101$), которым был выполнен 101 цикл ЭКО и ПЭ в клинике ВРТ «Дети из пробирки» (Москва) в период с 1 января 2014 г. по 30 ноября 2015 г. включительно. ПЭ проводили как в протоколе стимуляции овуляции (при низком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников), так и в криопотоколе. Выполняли перенос двух эмбрионов.

Критерии включения: возраст моложе 41 года; хорошее качество эмбрионов; в исследование вошли женщины, состоявшие в бесплодном браке, с первичным и вторичным бесплодием, обусловленным различными факторами (хроническим эндометритом, трубным фактором, эндометриозом, синдромом поликистозных яичников), в том числе с бесплодием неясного генеза.

Критерии исключения: плохое качество эмбрионов; наличие внутриматочных синехий, субмукозного узла миомы матки, узлов миомы матки диаметром 4 см и более, гидросальпинкса, тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

Участниц разделили на две группы в зависимости от исходного характера перфузии эндометрия: в *первой группе* ($n = 38$) кривые скоростей кровотока (КСК) были зарегистрированы на всех уровнях сосудистого русла матки; во *второй группе* ($n = 63$) КСК отсутствовали на уровне СА.

Трансвагинальное УЗИ выполняли на 2-й день спонтанного или индуцированного менструального цикла. Повторно толщину эндометрия (ТЭ) определяли через неделю после начала индукции пролиферации (на 9-й день менструального цикла). ТВУЗДГ проводили всем пациенткам в менструальном цикле, предшествовавшем ПЭ. В ходе слепого трансвагинального УЗИ и ТВУЗДГ (специалист не знал результатов клинического обследования) в середине лютеиновой фазы цикла (на 19–22-й день менструального цикла) оценивали показатели сосудистого русла матки на уровнях левой и правой маточных, аркуатных, радиальных, базальных артерий, СА.

Трансвагинальное УЗИ и ТВУЗДГ делали, используя сканер Esaote MyLab 70 (Esaote, Италия), кавитальный датчик 6–10 МГц. Последовательно получали изображения матки и яичников в сагиттальной и поперечной плоскостях в режиме серошкальной эхографии (2D), цветного доплеровского кодирования и импульсно-волнового доплера. В режиме импульсно-волнового доплера получали огибающую доплеровского спектра при частоте повторения импульсов 750 Гц, фильтр устанавливали на уровне 50 Гц, при оценке кровотока на уровне СА максимальная скорость потока составляла 6 см/с, а уголнезависимый показатель (индекс резистентности — RI) определяли в автоматическом режиме. При значениях $RI \leq 0,52$ на уровне СА васкуляризацию эндометрия расценивали как адекватную.

На этапе прегравидарной подготовки все женщины получали препарат фолиевой кислоты (фолиевая кислота 400 мкг + цианокобаламин (Фолибер) по 1 табл./сут в течение 3 месяцев и до наступления беременности). Контролируемую индукцию суперовуляции проводили по протоколу: десенсибилизация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с применением аналогов ГнРГ (трипторелин по 0,1 мг/сут подкожно в течение 14 дней) и непосредственным переходом к использованию индукторов овуляции (фоллитропин альфа по 150 МЕ/сут внутримышечно по схеме), в качестве триггера овуляции назначали ХГЧ по 10 000 МЕ внутримышечно однократно. Мониторинг роста фолликулов производили путем фолликулометрии с помощью трансвагинального УЗИ

и оценки концентрации эстрадиола в сыворотке крови микроиммунофлуоресцентным методом (нормативные значения для первой фазы менструального цикла — 23–179 пг/мл); оценивали наличие овуляции и размеры желтого тела.

В циклах ЭКО, в которых выполняли криопЭ, для индукции пролиферации эндометрия использовали препараты эстрадиола со 2-го дня менструального цикла (17β-этинил-эстрадиол по 1,0 мг/сут трансдермально) при отсутствии кист в яичниках и ТЭ менее 5 мм. Для поддержки лютеиновой фазы цикла применяли препараты прогестерона (микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут интравагинально).

Через 14 дней после ПЭ всем пациенткам определяли уровень β-ХГЧ в периферической крови. При уровне β-ХГЧ более 50 МЕ/л тест на наличие беременности считали положительным.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по возрасту и массе тела. Средний возраст составил $32,7 \pm 4,9$ года, средний ИМТ — $27,1 \pm 2,9$ кг/м². В результате исследования выявлены статистически значимые различия исходной васкуляризации эндометрия в зависимости от возраста, длительности и причины бесплодия (табл. 1, 2).

Среди женщин в возрасте 20–30 лет КСК на уровне СА определялись в 1,7 раза чаще, чем у участниц в возрасте от 31 года до 40 лет; в подгруппе от 31 года различия между долями женщин с наличием и отсутствием КСК на уровне СА были значимыми ($p = 0,049$) (см. табл. 1, рис. 1). При бесплодии длительностью менее 5 лет КСК на уровне

СА регистрировали у 66,0% пациенток, а 5 лет и более — лишь у 13,0% (в 5,1 раза реже); в подгруппе с длительностью бесплодия от 5 лет выявлены достоверные различия между долями пациенток с наличием и отсутствием КСК на уровне СА ($p = 0,039$).

Установлено, что в сравнении с первой группой в группе с отсутствием КСК на уровне СА пациенток с сочетанным бесплодием было в 3,9 раза больше (79,5%; $p = 0,034$), с бесплодием неясного генеза — в 3,5 раза больше (77,8%; $p = 0,041$), с аденомиозом и хроническим эндометритом — в 2,7 раза больше (в обоих случаях 72,7%; $p = 0,049$) (см. табл. 2, рис. 2).

Установлены внутригрупповые различия частоты наступления беременности (ЧНБ) на ПЭ в зависимости от ТЭ (табл. 3). Так, при ТЭ 8–11 мм ЧНБ на ПЭ в обеих группах была выше ($p < 0,05$), чем при значениях ТЭ менее 8 мм и более 11 мм, и составила в первой и второй группах 77,3% и 51,3% соответственно ($p = 0,043$). При ТЭ менее 8 мм ЧНБ

Рис. 1. Кривые скоростей кровотока на уровне спиральных артерий у пациентки 25 лет из первой группы (трубно-перитонеальный фактор).
Фото Е. А. Девятовой

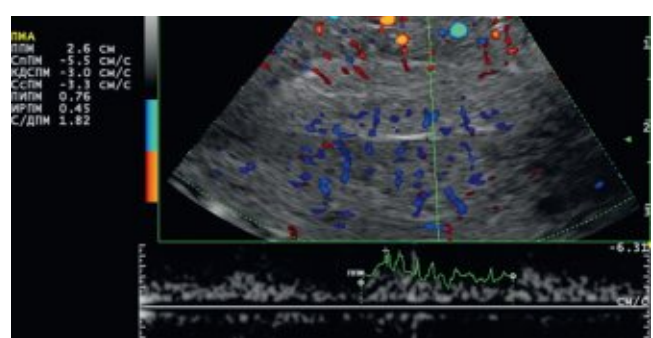


Таблица 1

Зависимость наличия кривых скоростей кровотока на уровне спиральных артерий от возраста женщин и длительности бесплодия

Показатели	Всего	С КСК на уровне СА		Без КСК на уровне СА		P
		n	%	n	%	
Возраст, лет:						
• 20–30	50	24/50	48,0	26/50	52,0	0,064
• 31–40	51	14/51	27,5	37/51	72,5	0,049
Длительность бесплодия, лет:						
• менее 5	47	31/47	66,0	16/47	34,0	0,051
• 5 и более	54	7/54	13,0	47/54	87,0	0,039

Примечание. В таблицах 1–3: КСК — кривые скоростей кровотока; СА — спиральные артерии.

Таблица 2

Распределение причин бесплодия среди обследованных женщин

Причины бесплодия	Всего	С КСК на уровне СА		Без КСК на уровне СА		P
		n	%	n	%	
Трубно-перитонеальный фактор	4	3/4	75,0	1/4	25,0	0,069
Аденомиоз	11	3/11	27,3	8/11	72,7	0,049
Хронический эндометрит	11	3/11	27,3	8/11	72,7	0,049
Синдром поликистозных яичников	22	18/22	81,8	4/22	18,2	0,051
Бесплодие неясного генеза	9	2/9	22,2	7/9	77,8	0,041
Сочетанное бесплодие	44	9/44	20,5	35/44	79,5	0,034

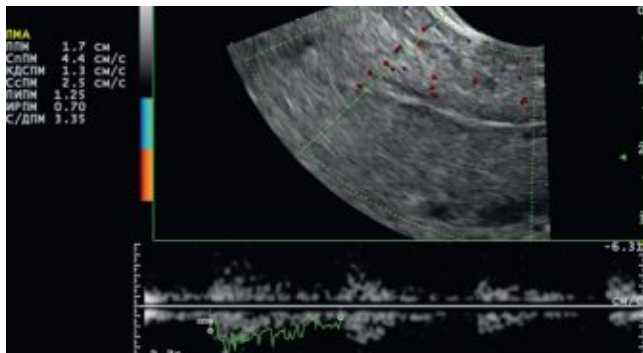
Частота наступления беременности на перенос эмбриона в протоколах экстракорпорального оплодотворения

Толщина эндометрия, мм	Первая группа (с КСК на уровне СА)				Вторая группа (без КСК на уровне СА)				P _{ЧНБ на ПЭ}
	доля пациенток		ЧНБ на ПЭ		доля пациенток		ЧНБ на ПЭ		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Менее 8	8	21,1	3/8	37,5	17	27,0	2/17	11,8	0,039
8–11	22	57,8	17/22	77,3	39	61,9	20/39	51,3	0,043
Более 11	8	21,1	4/8	50,0	7	11,1	3/7	42,9	0,054
Всего	38	100,0	24	63,1	63	100,0	25	39,7	0,045

Примечание. ПЭ — перенос эмбриона; ЧНБ — частота наступления беременности.

Рис. 2. Отсутствие кривых скоростей кровотока (КСК) на уровне спиральных артерий у пациентки 39 лет из второй группы (сочетанное бесплодие: аденомиоз II степени и хронический эндометрит). КСК определяются на уровне базальных артерий (индекс резистентности — 0,70).

Фото Е. А. Девятовой



на ПЭ была наименьшей (37,5% и 11,8% соответственно), и различия между группами при этом также были достоверными ($p = 0,039$). При значениях ТЭ более 11 мм данный показатель составил 50,0% в первой группе и 42,9% во второй. Суммарная ЧНБ на ПЭ была достоверно выше при исходной регистрации КСК на всех уровнях сосудистого русла матки, составив 63,1% в первой группе против 39,7% во второй ($p = 0,045$).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Исследователи подтверждают, что толщина и структура эндометрия, а также его адекватная васкуляризация — полезные прогностические признаки в отношении успеха ПЭ в циклах ЭКО [10, 13]. Данные о минимально допустимой ТЭ для успешного наступления беременности в литературе разнятся. Как правило, при ТЭ менее 7 мм беременность после ПЭ не наступает, однако в литературе имеются указания на случаи наступления беременности при ТЭ 6 мм и даже 4 мм [14]. Вместе с тем ТЭ свыше 14 мм ассоциирована с высоким риском потери беременности [13].

В нашем исследовании более высокая ЧНБ на ПЭ (63,1%) отмечена в группе с исходной регистрацией КСК на всех

уровнях сосудистой сети матки. При ТЭ менее 6 мм беременность наступила лишь у одной женщины.

В литературе представлены разноречивые данные по оценке корреляции между васкуляризацией эндометрия и субэндометриального слоя и частотой имплантации эмбриона в спонтанном цикле и в цикле ЭКО [13, 14]. Несомненно, оценка васкуляризации эндометрия — полезное диагностическое исследование, обладающее клинической ценностью для определения вероятности имплантации в циклах ЭКО. В ряде работ показано, что измерение интраэндометриального кровотока играет первостепенную роль в косвенной оценке рецептивности эндометрия и его результаты могут определять прогноз имплантации, а оценка васкуляризации эндометрия перед ПЭ в циклах ЭКО — надежный способ прогнозирования успеха имплантации [1, 3, 13].

В исследовании выявлена взаимосвязь суммарной ЧНБ на ПЭ и исходной васкуляризации на уровне СА: 63,1% против 39,7% в группе, в которой КСК на уровне СА отсутствовали. В первой группе суммарная ЧНБ на ПЭ была в 1,6 раза выше, чем во второй ($p = 0,045$), что подтверждает значимость метода ТВУЗДГ для прогнозирования вероятного успеха ПЭ в циклах ЭКО. Очевидно, что данный метод оценки состояния эндометрия позволяет выделить группу риска неудач имплантации, провести целенаправленную прегравидарную подготовку при отсутствии адекватной перфузии эндометрия таким пациенткам и отказаться от переноса двух/трех эмбрионов, тем самым снизив риск многоплодия при лечении бесплодия методом ЭКО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перед переносом эмбриона (ПЭ) в циклах ЭКО для определения вероятности успеха имплантации целесообразно проводить комплексную оценку толщины и васкуляризации эндометрия методом трансвагинальной ультразвуковой доплерографии (ТВУЗДГ). Такой диагностический подход, введенный в рутинную практику, позволит выделить группу высокого риска и провести этим пациенткам прегравидарную подготовку, направленную на снижение риска неудач имплантации, а в конечном счете уменьшить число неудач имплантации при ПЭ и повысить эффективность ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 34 с.
2. Здравоохранение в России: Стат. сб. М.: Росстат, 2013. 717 с.
3. Крутова В. А. Пути преодоления женского бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. 51 с.

4. Лабыгина А. В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2010. 43 с.
5. Мешкова О. А., Дигаева М. А., Богданов Д. Ю., Саакова А. Л. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения // Эндоскоп. хирургия. 2015. Т. 21. № 4. С. 69–75.

6. Национальный регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчеты 2000–2013 гг. URL: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php (дата обращения — 01.08.2015).
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с.
8. Троскина Е. Ю. Бесплодие неясного генеза. Значение внутриматочной перфузии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 141 с.
9. Altmäe S., Esteban F. J., Stavreus-Evers A., Simón C. et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. N 1. P. 12–28.
10. Chizen D., Pierson R. Transvaginal ultrasonography and female infertility // *Glob. Libr. Women's Med*. URL: http://www.glowm.com/section_view/heading/Transvaginal%20ultrasonography%20and%20female%20infertility/item/325 (дата обращения — 09.08.2016).
11. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum. Reprod*. 2015. Vol. 30. N 2. P. 323–330.
12. Mascarenhas M. N., Flaxman S. R., Boerma T., Vanderpoel S. et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys // *PLoS Med*. 2012. Vol. 9. N 12. e1001356. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356> (дата обращения — 01.08.2015).
13. Sardana D., Upadhyay A. J., Deepika K., Pranesh G. T. et al. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles // *J. Hum. Reprod. Sci*. 2014. Vol. 7. N 2. P. 130–135.
14. Singh N., Bahadur A., Mittal S., Malhotra N. et al. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit // *J. Hum. Reprod. Sci*. 2011. Vol. 4. N 1. P. 29–33.
15. Uysal S., Özbay E. P., Ekinci T., Aksüt H. et al. Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc*. 2012. Vol. 13. N 3. P. 169–171. **D**

Библиографическая ссылка:

Девятова Е. А., Цатурова К. А., Вартамян Э. В. Оценка вероятности успеха имплантации при экстракорпоральном оплодотворении // *Доктор.Ру*. 2016. № 7 (124). С. 34–38.

Скрининг анеуплоидий у преимплантационных эмбрионов с использованием высокопроизводительного секвенирования

Ж. И. Глинкина¹, М. А. Курцер¹, Е. С. Младова¹, М. М. Овчинникова², А. Ю. Высоцкий¹, И. Д. Троценко¹

¹ Группа компаний «Мать и дитя», г. Москва

² Клинический госпиталь «Лапино», Московская область, д. Лапино

Цель исследования: оценить эффективность метода высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing — NGS) для выявления анеуплоидий эмбрионов, полученных в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Дизайн: обсервационное клиническое исследование.

Материалы и методы. Изучали клетки трофэктодермы, которые были получены от 254 эмбрионов, взятых от 97 пациенток; возраст женщин составлял от 22 до 48 лет, в среднем 37 лет ($\pm 6,3$ года) ($M \pm SD$). Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) проводили методом NGS.

Результаты. Анализ результатов секвенирования выявил нарушения в 65,1% исследованных образцов, наиболее часто встречалась патология хромосом 15, 16, 21, 22. В группе старше 40 лет частота трисомий была выше, чем в группе моложе 40 лет ($p < 0,01$). Наиболее высокий уровень мозаицизма (в 23 наблюдениях из 62; 37,1%) отмечен у эмбрионов, полученных от женщин в возрасте до 35 лет; при сравнении с группами 35–40 лет и старше 40 лет $p < 0,01$.

Заключение. NGS является на сегодняшний день самым точным методом выявления генетической патологии у эмбрионов и может быть рекомендовано к использованию в программах ВРТ как мера профилактики невынашивания беременности и рождения больного ребенка.

Ключевые слова: преимплантационный генетический скрининг, вспомогательные репродуктивные технологии, секвенирование нового поколения, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Using Next-Generation Sequencing Technology for Aneuploidy Screening in Preimplantation Embryos

Zh. I. Glinkina¹, M. A. Kurtser¹, E. S. Mladova¹, M. M. Ovchinnikova², A. Yu. Vysotsky¹, I. D. Trotsenko¹

¹ Mother and Baby, Perinatal Medical Center, Moscow

² Lapino Clinical Hospital, Moscow Region, Lapino Village

Study Objective: To assess the effectiveness of next-generation sequencing (NGS) as a method to determine the frequency of aneuploidy in embryos created in assisted-reproductive-technology (ART) programs.

Study Design: This was an observational clinical study.

Materials and Methods: The authors studied trophectoderm cells collected from 254 embryos that were taken from 97 patients, aged 22 to 48 (mean age, 37 ± 6.3). Preimplantation genetic screening (PGS) was performed using next-generation sequencing.

Study Results: An analysis of sequencing results detected abnormalities in 65.1% of samples, with abnormalities in chromosomes 15, 16, 21, and 22 being the most frequent. In the group of women older than 40, the incidence of trisomy was significantly higher than that in the group of women younger than 40 ($p < 0.01$). The highest frequency of mosaicism (37.1%) was observed in embryos taken from women younger than 35.

Conclusion: Today, NGS is the most accurate method of detecting genetic abnormalities in embryos. It can be recommended for use in assisted reproductive techniques as a means of preventing miscarriage and the birth of an affected baby.

Keywords: preimplantation genetic diagnosis, preimplantation genetic screening, in-vitro fertilization, embryos, new-generation sequencing, intracytoplasmic sperm injection.

Последние десятилетия ознаменованы активным развитием ВРТ, широким внедрением новых методов в медицинскую практику. Тому есть несколько причин: частота встречаемости пар с бесплодием из года в год не меняется и даже имеет тенденцию к росту; с возникновением новых методов ВРТ появилась возможность помочь парам с ранее неизлечимыми формами бесплодия; изменилось репродуктивное поведение населения (возраст первородящих зачастую превышает 35 лет) [1, 2].

Новые условия требуют создания новых подходов к разработке способов профилактики врожденных и наследственных нарушений у потомства пациентов, включенных в программу ВРТ, так как главная задача, решаемая с помощью вспомогательных технологий — рождение здорового ребенка.

Успех ВРТ зависит прежде всего от двух факторов: от правильно подобранного алгоритма стимуляции суперовуляции у конкретной женщины и от генотипа эмбриона. В отношении предотвращения рождения генетически больного

Высоцкий Александр Юрьевич — к. м. н., заместитель главного врача по медицинскому развитию Перинатального медицинского центра ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (ГК «Мать и дитя»). 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. E-mail: a.visotsky@mcclinics.ru

Глинкина Жанна Ивановна — д. б. н., заведующая лабораторией молекулярной генетики Перинатального медицинского центра ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (ГК «Мать и дитя»). 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. E-mail: janna435@yandex.ru

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

Младова Елена Сергеевна — врач акушер-гинеколог Перинатального медицинского центра ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (ГК «Мать и дитя»). 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. E-mail: e.mladova@mcclinics.ru

Овчинникова Мария Михайловна — заведующая отделением лечения бесплодия и ЭКО Клинического госпиталя «Лапино», ООО «Хавен» (ГК «Мать и дитя»). 143081, Московская область, Одинцовский район, д. Лапино, д. 111. E-mail: m.ovchinnikova@mcclinics.ru

Троценко Иван Дмитриевич — к. м. н., врач-лаборант лаборатории молекулярной генетики Перинатального медицинского центра ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (ГК «Мать и дитя»). 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24, корп. 1. E-mail: trotsenkoivan@mail.ru

ребенка передовым направлением в клинической практике становится преимплантационная генетическая диагностика (ПГД), важным преимуществом которой является полноценное исследование эмбриона до момента переноса его в организм матери. Профилактические мероприятия в рамках ВРТ при этом сводятся к селекции и переносу единственного здорового эмбриона в полость матки.

Исследование клеток неразвивающегося хориона, полученного в рамках программы ВРТ, показало, что анеуплоидия может быть представлена любой из 24 хромосом. Следовательно, для достижения главной цели ЭКО — рождения здорового потомства — необходимо до переноса эмбриона в полость матки исследовать у него максимально возможное количество хромосом.

За время развития методов преимплантационного генетического скрининга (ПГС) возможности исследователей выросли от изучения единичных хромосом (методом флуоресцентной гибридизации *in situ* — англ. fluorescence *in situ* hybridization) до работы с 24 хромосомами. Существующий на сегодняшний день метод микроматричной сравнительной геномной гибридизации (англ. array comparative genomic hybridization — aCGH) зарекомендовал себя как высокоэффективный способ оценки анеуплоидий в единичных клетках эмбриона и стал золотым стандартом. С введением в практику витрификации эмбрионов на стадии бластоцисты биопсию трофэктодермы начали проводить на 5-е сутки, что дало возможность получить от эмбриона большее количество клеток, а следовательно и ДНК. Казалось бы, результат должен был быть однозначным, но на практике оказалось совсем не так. Доказано, что на стадии доимплантационного развития у большой доли эмбрионов наблюдается мозаицизм [8, 16]. Точного ответа на вопрос, какая часть клона имеет анеуплоидию, а какая — нормальный хромосомный набор, не может дать ни один из существующих в настоящее время методов. Однако соотношение нормального и патологического клонов имеет большое значение для дальнейшего развития эмбриона. То, что перенос эмбрионов без генетической патологии в разы повышает уровни имплантации и вероятность вынашивания беременности, уже ни у кого не вызывает сомнений. Z. Yang и соавт. в своей работе рекомендуют селективно переносить как можно меньше эмбрионов с учетом возраста, анамнеза и проведенных ранее циклов и при этом предварительно проводить ПГС [19]. При переносе только одного эмбриона после ПГС беременность получена в 70,9% наблюдений [19].

До сих пор остается открытым вопрос о мозаицизме, незначительных делециях/дупликациях в кариотипе у эмбрионов. Даже метод aCGH не всегда позволяет точно определить, есть ли у конкретного эмбриона мозаицизм, делеции/дупликации. Данные высокопроизводительного секвенирования (англ. next generation sequencing — NGS) более четко указывают на наличие мозаицизма у преимплантационных эмбрионов, что дает возможность точнее выбрать здоровые эмбрионы для переноса.

Метод NGS принципиально отличается от других методов ПГС. Он основан на определении последовательности нуклеиновых кислот. Для получения результата вначале исследуемую ДНК модифицируют и создают коллекцию случайных фрагментов нужной структуры.

К основным этапам NGS можно отнести:

- 1) выделение ДНК, получение ее фрагментов определенной длины;
- 2) прикрепление адаптеров по краям фрагментов;

- 3) амплификацию каждого фрагмента ДНК;
- 4) определение нуклеотидной последовательности фрагментов ДНК;
- 5) биоинформатический анализ данных.

Эта технология в последнее время находит все более широкое применение в клиниках ВРТ за рубежом, вытесняя метод aCGH. Публикации ряда авторов доказывают ее преимущества перед другими. Так, Y. Tan и соавт. (2014), проведя исследования эмбрионов методами NGS и генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism — SNP), показали, что эти подходы обеспечивают сравнимую точность и эффективность у эуплоидных эмбрионов [17]. Однако при изучении анеуплоидных образцов в семи случаях результаты NGS и SNP не совпали, дополнительный анализ был проведен с использованием метода количественной флуоресцентной ПЦР (англ. quantitative fluorescence polymerase chain reaction — QF-PCR). При сравнительном анализе среди результатов SNP были выявлены два ложноположительных и четыре ложноотрицательных образца, которые по данным NGS были точно дифференцированы. Трисомия по Y-хромосоме также была выявлена с использованием метода NGS, но не SNP [17].

Большую надежность метода NGS при ПГС продемонстрировали и другие авторы. Проведя сравнительный анализ данных, полученных при исследовании эмбрионов методами NGS и aCGH, F. Fiorentino и соавт. (2014) показали, что некоторые анеуплоидии хромосом, выявленные методом NGS и подтвержденные при проведении QF-PCR, не были обнаружены посредством aCGH [4].

S. Zozula и соавт. (2015) проанализировали методом NGS 53 образца ДНК эмбрионов, которые после ранее проведенного aCGH были признаны эуплоидными [20]. Повторный анализ выявил в них статистически значимый рост уровня мозаицизма (на 24,6%; $p < 0,05$), 17% эмбрионов в связи с высокой частотой этой патологии были реклассифицированы как анеуплоидные. Таким образом, NGS в сравнении с aCGH продемонстрировал большие чувствительность и специфичность в отношении детекции мозаицизма.

Цель исследования: оценить эффективность метода NGS для выявления анеуплоидий эмбрионов, полученных в программах ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики Перинатального медицинского центра ЗАО «МД ПРОЕКТ 2000» (ГК «Мать и дитя») (заведующая лабораторией — д. б. н. Ж. И. Глинкина) с января по май 2016 г.

В исследование были включены супружеские пары с нормальным кариотипом. Материалом для изучения служили клетки трофэктодермы, полученные от эмбрионов в рамках программы ЭКО. Биопсию трофэктодермы проводили на 5-е сутки развития эмбрионов. Были исследованы 254 эмбриона, взятые от 97 пациенток; возраст женщин составлял от 22 до 48 лет, в среднем 37 лет ($\pm 6,3$ года). У 6 пациенток было проведено по два цикла стимуляции. Все эмбрионы получены оплодотворением методом ИКСИ.

Стимуляцию суперовуляции выполняли в соответствии со стандартными протоколами в зависимости от гормонального профиля и индивидуальных особенностей женщины.

ПГС проводили согласно технологии фирмы Illumina (США) на приборе MiSeq. ДНК из клеток трофэктодермы выделяли методом полногеномной амплификации. Данные, полученные прибором, обрабатывали с помощью программного

обеспечения BlueFluse Multi (Illumina) (рис. 1). Интерпретацию результатов секвенирования проводили в автоматическом режиме на основании оценки количества прочтений участков хромосом. Результат анализа для врача был представлен в виде графика, где по оси X были расположены хромосомы, а по оси Y — количество анализируемых хромосом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полногеномная амплификация клеток трофэктодермы была проведена на клетках от эмбрионов согласно протоколу Illumina. Для анализа качества полученной ДНК и проверки на наличие контаминации применяли электрофорез, который показал отсутствие ДНК в присланных контролях и в пяти образцах, что составило 1,96%. Таким образом, в дальнейшее исследование были включены 249 образцов.

Анализ секвенирования в 162 образцах из 249 (65,1%) выявил генетическую патологию. Частота выявления патологических эмбрионов в разных возрастных группах представлена в таблице 1.

Рис. 1. Внешний вид результата анализа в программе BlueFluse Multi

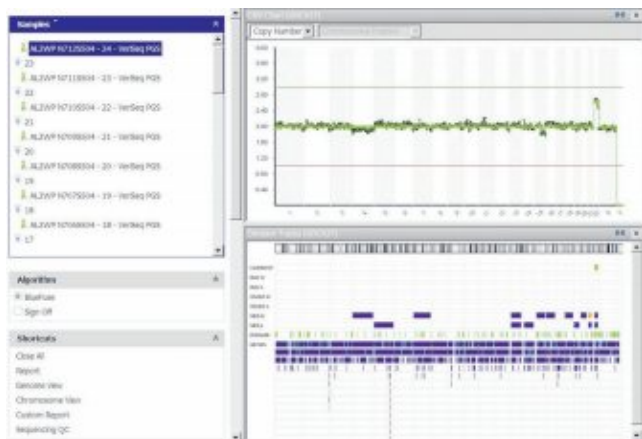


Таблица 1

Частота выявления патологических эмбрионов в зависимости от возраста женщин

Возрастная группа	Количество эмбрионов с патологией	
	абс.	%
До 35 лет (n = 93)	46	49,5
35–40 лет (n = 82)	54	65,8*
Старше 40 лет (n = 74)	62	83,8**

* P = 0,034 при сравнении с группой до 35 лет.
** P = 0,011 при сравнении с группой 35–40 лет.

Частота верификации эмбрионов с патологией у женщин 35–40 лет оказалась достоверно выше, чем у пациенток до 35 лет (p = 0,034), а в группе старше 40 лет она превышала показатель в группе 35–40 лет (p = 0,011).

Проведенный анализ показал, что анеуплоидия одной хромосомы имела место в 86 из 162 наблюдений (53,0%); двух — в 38 (23,5%); более двух хромосом — в 38 (23,5%), в том числе множественные анеуплоидии (более 5 хромосом) были выявлены у 10 из 38 эмбрионов (26,3%) (табл. 2).

Нами не установлено различий по частоте патологических изменений, представленных одной или двумя хромосомами, в сравниваемых возрастных группах. Частота патологии более чем в двух хромосомах у женщин в возрасте до 35 лет и 35–40 лет также не различалась, однако была статистически значимо выше в группе пациенток старше 40 лет (p = 0,020).

Детальный анализ результатов показал, что частота встречаемости патологии (моносомия, трисомия, делеции, дупликации, мозаицизм) хромосом 15, 16, 21, 22 была выше по сравнению с другими хромосомами. В расчет не брали эмбрионы с множественными анеуплоидиями.

Всего у 152 эмбрионов с патологией было проанализировано 3648 хромосом. Количество эуплоидных хромосом составило 3384 (92,8%), анеуплоидных — 264 (7,2%).

В возрастной группе до 35 лет патология была выявлена в 62 из 3648 хромосом (1,7%); в группе 35–40 лет — в 82 из 3648 (2,2%). В группе старше 40 лет патология обнаружена в 120 из 3648 хромосом (3,3%). Структура генетических изменений в указанных группах представлена в таблице 3.

Изучение уровня мозаицизма (см. табл. 3, рис. 2) показало, что наиболее высоким он был в возрастной группе до 35 лет: 37,1% против 29,3% в группе 35–40 лет и 12,5% — старше 40 лет (в обоих случаях p < 0,01).

Особый интерес представляет изучение в клетках трофэктодермы делеций и дупликаций. Частота делеций/дупликаций (см. табл. 3, рис. 3) оказалась выше (p < 0,05) в возрастных группах до 35 лет (16 из 62 наблюдений; 25,8%)

Рис. 2. Мозаицизм хромосом 4, 9 и 13 в клетках трофэктодермы эмбриона 5-го дня развития

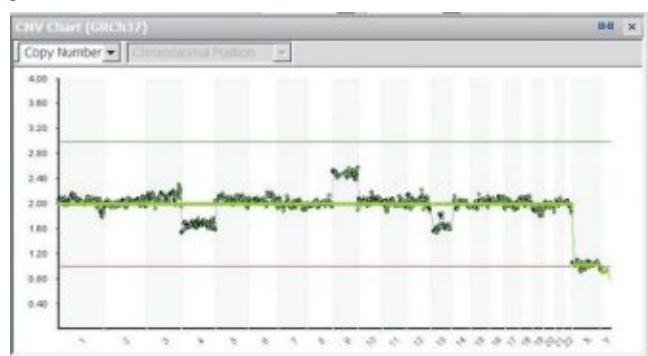


Таблица 2

Зависимость патологических изменений в эмбрионе от возраста женщин

Число хромосом	До 35 лет		35–40 лет		Старше 40 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 хромосома	30	65,2	30	55,6	26	41,9
2 хромосомы	7	15,2	16	29,6	15	24,2
Более 2 хромосом	9	19,6	8	14,8	21	33,9*
Всего	46	100,0	54	100,0	62	100,0

* P = 0,020 при сравнении с группами до 35 лет и 35–40 лет.

Структура генетических изменений в разных возрастных группах (проанализировано 3648 хромосом у 152 эмбрионов)

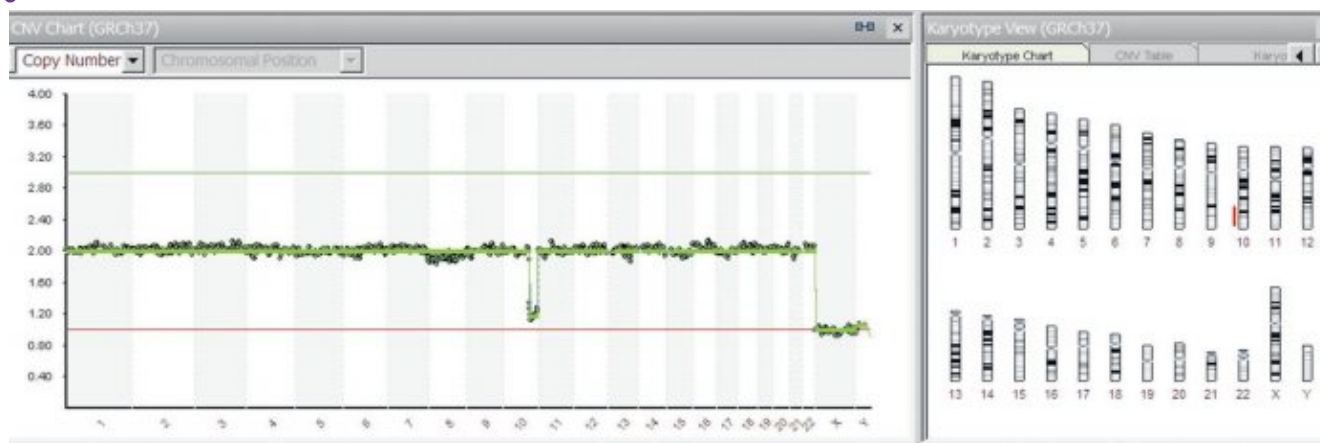
Тип патологии	До 35 лет		35–40 лет		Старше 40 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моносомия	15	24,2	23	28,0	38	31,7
Трисомия	8	12,9	22	26,8	60	50,0*
Делеции	9	14,5	8	9,8	3	2,5
Дупликации	7	11,3	5	6,1	4	3,3
Мозаицизм	23	37,1**	24	29,3	15	12,5
Всего	62	100,0	82	100,0	120	100,0

* P < 0,01 при сравнении с группами до 35 лет и 35–40 лет.

** P < 0,01 при сравнении с группами 35–40 лет и старше 40 лет.

Примечание. Из анализа были исключены 10 эмбрионов с множественными анеуплоидиями.

Рис. 3. Частичная делеция длинного плеча хромосомы 10 в клетках трофэктодермы эмбриона 5-го дня развития



и 35–40 лет (13 из 82 наблюдений; 15,9%) по сравнению с группой старше 40 лет (7 из 120 наблюдений; 5,8%).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В последние годы в мире бурно развиваются молекулярно-генетические методы исследования, которые изменяют известные представления о возможных причинах возникновения патологических состояний человека. Доказано, что нарушения репродуктивной функции могут быть обусловлены как хромосомными изменениями, генными мутациями у самих родителей, так и возникновением в их половых клетках мутаций *de novo*. Этот факт указывает на необходимость проявлять настороженность при использовании методов ВРТ у таких супружеских пар.

За более чем 20 лет применения ПГС в мире накоплены многочисленные данные о частоте генетических нарушений в эмбрионах. Эти данные с каждым годом пополняются и уточняются с введением в практику новых методов исследования (табл. 4).

Результаты исследований всех авторов указывают на высокую частоту анеуплоидий в преимплантационных эмбрионах, и этот показатель зависит от возраста женщины. Полученные нами данные не противоречат этим представлениям, после 40 лет процент анеуплоидных эмбрионов составляет 83,8%.

В ходе проведенного исследования в группах до 35 лет, 35–40 лет и старше 40 лет выявлены различия в частоте и структуре генетической патологии. Мозаицизм и деле-

ции/дупликации чаще встречались в возрасте до 40 лет (мозаицизм — у 37,1% и 29,3% в группах до 35 и 35–40 лет соответственно против 12,5% в группе старше 40 лет; делеции/дупликации — у 25,8% и 15,9% в группах до 35 и 35–40 лет соответственно против 5,8% в группе после 40 лет), а трисомии — чаще в группе женщин старше 40 лет (у 50,0% против 12,9% в группе до 35 лет и 26,8% в группе 35–40 лет). Безусловно, этот факт необходимо учитывать при планировании программ ВРТ у пациенток старше 40 лет. Женщины этого возраста должны проходить медико-генетическое консультирование, их необходимо информировать о высоком риске возникновения генетической патологии в эмбрионах (частота трисомий — 50,0%). Вместе с тем следует повышать информированность врачей всех специальностей о ВРТ [9] и возможностях метода NGS.

Как было показано выше, метод NGS позволяет четко диагностировать в эмбрионах мозаицизм, делеции и дупликации. Выявление такого рода патологии требует изменить подход к консультированию супружеских пар клиническим генетиком. Врач должен знать роль тех или иных обнаруженных вариаций в биологических процессах, свободно владеть базами данных, в которых собрана информация о значении генетических изменений. В настоящее время создано несколько баз данных, позволяющих проверить те или иные данные. Например, информация о клинически значимых вариациях генома человека представлена в базе OMIM (англ. Online Mendelian Inheritance in Man — онлайн-проект «Менделевское наследование у человека»). Одной

Уровни анеуплоидии в эмбрионах по данным разных авторов

№	Авторы, год	Возраст женщин, лет	Материал для исследования	Метод	Количество мишеней	Количество эмбрионов, %		Ссылки
						анеуплоидные	здоровые	
1	Munné S. и соавт., 2005 Munné S. и соавт., 2002	до 35	бластомеры	FISH	5 (13, 18, 21, X, Y)	57,2	42,8	[13]
		старше 40	бластомеры	FISH	5 (13, 18, 21, X, Y)	65,1	34,9	[14]
2	Voullaire L. и соавт., 2002	34	трофэктодерма	aCGH	24	60,0	40,0	[18]
3	Gutiérrez-Mateo C. и соавт., 2011	36,9 ± 4,9	трофэктодерма	aCGH/FISH	24/12 (8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, X, Y)	64,5	35,5	[7]
4	Fragouli E. и соавт., 2011	40,8	полярные тельца	aCGH	24	70,0	30,0	[5]
5	Kuliev A. и соавт., 2003	38,5	полярные тельца	FISH	5 (13, 16, 18, 21, 22)	52,1	47,9	[10]
6	Fragouli E. и соавт., 2009	22	полярные тельца	aCGH	24	3,0	97,0	[6]
7	Kuliev A., Verlinsky Y., 2004	38,5	полярные тельца	FISH	5 (13, 16, 18, 21, 22)	67,5	32,5	[11]
8	Kuliev A. и соавт., 2011	старше 38	полярные тельца	FISH	5 (13, 16, 18, 21, 22)	46,8	53,2	[12]
9	Rechitsky S. и соавт., 2015	36,8	бластомеры/трофэктодерма	aCGH	24	74,9/58,0	25,1/42,0	[15]
10	Fiorentino F. и соавт., 2014	40,7 ± 2,1	бластомеры/трофэктодерма	aCGH/NGS	24	67,8	32,2	[3]
Среднее количество зуплоидных эмбрионов (медиана, %) — 37,8								

Примечание. aCGH — array comparative genomic hybridization (микроматричная сравнительная геномная гибридизация); FISH — fluorescence *in situ* hybridization (флуоресцентная гибридизация *in situ*); NGS — next generation sequencing (высокопроизводительное секвенирование).

из известных баз является dbSNP (англ. db Single nucleotide polymorphism — база данных по однонуклеотидному полиморфизму), где представлены SNP, делеции и т. д. Существуют даже базы, где собрана информация о вариантах нормы: HarMap (проект «Галлоидный геном»), DGV (англ. Database of Genomic Variants — база данных геномных вариантов) и др.

Расположение вариации также может иметь значение. В частности, если вариация находится в кодирующей последовательности, она способна оказывать влияние на рамку считывания или привести к замене аминокислоты. Разработаны специальные программы, позволяющие


на основании информации о месте расположения генетической особенности сделать вывод о ее биологической роли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимплантационная генетическая диагностика методом высокопроизводительного секвенирования является на сегодняшний день самым точным способом выявления генетической патологии у эмбрионов и может быть рекомендована к применению в рамках вспомогательных репродуктивных технологий как профилактическая мера в отношении невынашивания беременности и рождения больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутова В. А. Пути преодоления женского бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. 51 с.
2. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // Вестн. РУДН. 2011. № 5. С. 280–283.
3. Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Spizzichino L. et al. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. N 5. P. 1375–1382.
4. Fiorentino F., Bono S., Biricik A., Nuccitelli A. et al. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. N 12. P. 2802–2813.
5. Fragouli E., Alfarawati S., Goodall N. N., Sánchez-García J. F. et al. The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy // Mol. Hum. Reprod. 2011. Vol. 17. N 5. P. 286–295.
6. Fragouli E., Escalona A., Gutiérrez-Mateo C., Tormasi S. et al. Comparative genomic hybridization of oocytes and first polar bodies from young donors // Reprod. Biomed. Online. 2009. Vol. 19. N 2. P. 228–237.
7. Gutiérrez-Mateo C., Colls P., Sánchez-García J., Escudero T. et al. Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. N 3. P. 953–958.

8. Harper J. *International data collection // Reprod. Biomed. Online. 2005. Vol. 10. N 2. P. 5.*
9. Khamoshina M. B., Arkhipova M. P., Roudneva O. D., Vostricova T. V. et al. *The level of awareness of ART and the attitude to it of medical students and workers without work experience in IVF clinics (abstract 193) // Reproductive BioMedicine Online (Abstracts of the 5th Congress of the World Association of Reproductive Medicine). 2010. Vol. 20. Suppl. 3. P. S89.*
10. Kuliev A., Cieslak J., Ilkevitch Y., Verlinsky Y. *Chromosomal abnormalities in a series of 6,733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies // Reprod. Biomed. Online. 2003. Vol. 6. N 1. P. 54–59.*
11. Kuliev A., Verlinsky Y. *Meiotic and mitotic nondisjunction: lessons from preimplantation genetic diagnosis // Hum. Reprod. Update. 2004. Vol. 10. N 5. P. 401–407.*
12. Kuliev A., Zlatopolsky Z., Kirillova I., Spivakova J. et al. *Meiosis errors in over 20,000 oocytes studied in the practice of preimplantation aneuploidy testing // Reprod. Biomed. Online. 2011. Vol. 22. N 1. P. 2–8.*
13. Munné S., Chen S., Fischer J., Colls P. et al. *Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages // Fertil. Steril. 2005. Vol. 84. N 2. P. 331–335.*
14. Munné S., Sandalinas M., Escudero T., Márquez C. et al. *Chromosome mosaicism in cleavage-stage human embryos: evidence of a maternal age effect // Reprod. BioMed. Online. 2002. Vol. 4. N 3. P. 223–232.*
15. Rechitsky S., Pakhalchuk T., San Ramos G., Goodman A. et al. *First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24-chromosome aneuploidy testing // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103. N 2. P. 503–512.*
16. Schoolcraft W. B., Fragouli E., Stevens J., Munne S. et al. *Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. N 5. P. 1700–1706.*
17. Tan Y., Yin X., Zhang S., Jiang H. et al. *Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis and screening using next generation sequencing // Gigascience. 2014. Vol. 3. N 1. P. 30.*
18. Voullaire L., Wilton L., McBain J., Callaghan T. et al. *Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure // Mol. Hum. Reprod. 2002. Vol. 8. N 11. P. 1035–1041.*
19. Yang Z., Liu J., Collins G. S., Salem S. A. et al. *Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study // Mol. Cytogenet. 2012. Vol. 5. N 1. P. 24.*
20. Zozula S., Schiewe M. C., Blazek J., Anderson R. E. et al. *Reanalysis of failed vitrified euploid blastocyst transfer cycles using next-generation sequencing // Fertil. Steril. 2015. Vol. 104. Iss. 3. Suppl. P. E279. *

Библиографическая ссылка:

Глинкина Ж. И., Курцер М. А., Младова Е. С., Овчинникова М. М. и др. Скрининг анеуплоидий у преимплантационных эмбрионов с использованием высокопроизводительного секвенирования // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 39–44.

Рациональное использование антимикробных препаратов в акушерской практике¹

Д. О. Осипчук, А. В. Жилин, Т. П. Пастухова, Л. Г. Боронина

Областная детская клиническая больница № 1 Свердловской области, г. Екатеринбург

Цель обзора: обобщить современные данные по рациональному использованию антимикробных препаратов в акушерской практике.

Основные положения. Периоперационная антибиотикопрофилактика — внутривенное введение одной терапевтической дозы β-лактамного антибиотика за 30 минут до начала операции (уровень 1А). При носительстве *Streptococcus agalactiae* лечение до родов не рекомендуется; антибиотикопрофилактика проводится при родоразрешении (уровень 2В). При бессимптомной бактериурии и остром цистите препараты выбора — оральные антибактериальные средства. При остром пиелонефрите используются β-лактамы, длительность терапии определяется индивидуально, но должна составлять не менее 7 дней.

Заключение. Представленный обзор доказательно регламентирует использование антибактериальных препаратов в акушерском стационаре. Рационализация терапии способствует оптимизации расходов лекарственных средств, снижению риска антибиотикорезистентности микроорганизмов, уменьшает затраты на лечение.

Ключевые слова: антибиотики в акушерстве, антибиотикорезистентность, антибиотикопрофилактика, стрептококк группы В, *Streptococcus agalactiae*.

Optimal Use of Antibacterial Agents in Obstetric Practice¹

D. O. Osipchuk, A. V. Zhilin, T. P. Pastukhova, L. G. Boronina

Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Sverdlovsk Region

Objective of the Review: To summarize currently available data about an optimal use of antibacterial agents in obstetric practice.

Key Points: Perioperative antibiotic prophylaxis includes a single intravenous injection of a β-lactam antibiotic at a therapeutic dose 30 minutes before surgery (level of evidence 1A). For carriers of *Streptococcus agalactiae*, no treatment is recommended before delivery; antibiotic prophylaxis is given during delivery (level of evidence 2B). For asymptomatic bacteriuria and acute cystitis, the drugs of choice are oral antibacterial agents. Patients with acute pyelonephritis are given β-lactam antibiotics; the duration of treatment should be adjusted individually, and treatment must be continued for at least 7 days.

Conclusion: This review provides an evidence-based guideline on using antibacterial agents in obstetric hospitals. Treatment optimization allows for a more efficient use of drugs, helps decrease the risk of antibiotic resistance of microorganisms and contributes to reducing treatment costs.

Keywords: antibiotics in obstetrics, antibiotic resistance, antibiotic prophylaxis, group B streptococcus, *Streptococcus agalactiae*.

Накопленные в настоящее время данные о распространенности бактерий — возбудителей заболеваний человека и об их устойчивости к антибактериальным препаратам свидетельствуют о вступлении человечества в постантибиотическую эру [23], а также диктуют необходимость четкого регламентирования показаний к использованию антибиотиков, в том числе в акушерской практике, что и является целью данной статьи. Уровни доказательности приводимых рекомендаций определены в соответствии с классификацией Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Center for Evidence-Based Medicine) (табл. 1).

В основе рациональной антибактериальной терапии лежат три принципа:

- принцип эмпирической терапии — использование антибактериальных препаратов до верификации возбудителя и определения чувствительности с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции;

- принцип деэскалационной терапии — целенаправленная смена антибактериального препарата широкого спектра после уточнения возбудителя (а также тестирования на чувствительность к антибиотикам) на лекарственное средство с более узким спектром антибактериальной активности;
 - принцип ступенчатой терапии — смена способа введения препарата с парентерального (внутривенного, внутримышечного) на пероральный при наличии клинико-лабораторного эффекта от проводимой антибактериальной терапии (отсутствии лихорадки и других проявлений общеинтоксикационного синдрома, снижении числа лейкоцитов и уровня СРБ в крови и т. д.). Это не только имеет фармакоэкономический смысл (экономия затрат на терапию), но и повышает приверженность больных лечению.
- Ограничительная стратегия в отношении применения антибиотиков у беременных. Соблюдение четких алгоритмов

Боронина Любовь Григорьевна — д. м. н., профессор, заведующая микробиологической лабораторией ГБУЗ «ОДКБ № 1 Свердловской области». 620000, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Жилин Андрей Владимирович — к. м. н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ОДКБ № 1 Свердловской области». 620000, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Осипчук Дмитрий Олегович — к. м. н., клинический фармаколог, заведующий отделением Областного перинатального центра ГБУЗ «ОДКБ № 1 Свердловской области». 620000, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32. E-mail: dosipchuk@yandex.com

Пастухова Татьяна Павловна — к. м. н., клинический фармаколог ГБУЗ «ОДКБ № 1 Свердловской области». 620000, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32. E-mail: redaktor@rusmg.ru

¹ Составленные по материалам данной статьи «Клинические рекомендации по рациональному использованию антимикробных препаратов в акушерской практике» внедрены в ГБУЗ «Областная детская клиническая больница № 1 Свердловской области» (приказ № 692-П от 18.08.2015). — Примеч. авт.

Author's comment: Clinical Guidelines on Optimal Use of Antibacterial Agents in Obstetric Practice, based on this paper, were implemented in practice at the State Budget-Funded Healthcare Institution Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Sverdlovsk Region (Order # 692-P, dated August 18, 2015).

Уровни доказательств для терапевтических исследований [10]

Типы доказательств	Уровни доказательности
Систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований	1A
Рандомизированные контролируемые исследования	1B
Исследования типа «все или никто»	1C
Систематический анализ когортных исследований	2A
Когортные исследования, рандомизированные исследования низкого качества	2B
Исследования результатов/исходов, экологические исследования	2C
Систематический анализ исследований типа «случай — контроль»	3A
Исследования типа «случай — контроль»	3B
Исследования серий случаев, когортные и типа «случай — контроль» исследования низкого качества	4
Мнения экспертов	5

назначения антибактериальных препаратов беременным имеет значение не только для матери, но и для новорожденного. Согласно результатам когортных исследований, посвященных проблеме раннего неонатального сепсиса, антибиотикорезистентность микроорганизмов чаще наблюдается у новорожденных, чьи матери получали антибиотикотерапию при беременности. Риск резистентности возрастает при увеличении длительности и повторных курсах антибактериальной терапии, повторных госпитализациях матери во время беременности, недоношенности [39].

В соответствии с требованиями Территориального фонда обязательного медицинского страхования по оформлению медицинской документации, в истории родов необходимо обосновывать показания для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии.

Надо подчеркнуть, что правильно и четко сформулированный диагноз сам по себе предотвращает неоправданное назначение антимикробных препаратов [37].

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

Цели антибиотикопрофилактики:

- сокращение частоты и уменьшение степени тяжести послеродовых инфекционных осложнений;
- сведение к минимуму влияния антибактериальных препаратов на микробиом пациентки и другие защитные механизмы макроорганизма;
- снижение частоты развития нежелательных лекарственных реакций [2].

Показания к антибиотикопрофилактике:

- кесарево сечение — плановое и неотложное (*уровень 1A*);
- ручное обследование полости матки, в том числе с целью отделения плаценты (*уровень 4*);
- наличие глубоких разрывов мягких тканей родового канала (*уровень 5*);
- проведение трех и более влажных исследований в родах (*уровень 5*);
- преждевременный разрыв плодного пузыря (ПРПП) при доношенной беременности — вводятся антибиотики по прошествии 12 часов безводного промежутка и повторные дозы до окончания родового акта (*уровень 1A*);
- положительные результаты бактериологических исследований отделяемого полового тракта на *Streptococcus agalactiae* в III триместре (*уровень 2A*);

- внутриматочные вмешательства в послеродовом периоде (в частности, аспирация содержимого полости матки при лохиометре) (*уровень 5*).

Возможно расширение показаний для антибиотикопрофилактики в случаях неблагоприятных социально-экономических условий жизни беременной, выраженной анемизации (хронической анемии тяжелой степени или острой постгеморрагической анемии), повышенной кровопотери и при других патологических состояниях, когда ожидаем протекторный эффект антибиотикопрофилактики [11].

При наличии показаний она может быть пролонгирована до курсовой антибиотикотерапии.

Периоперационная антибиотикопрофилактика

Снижение частоты послеродового эндометрита на две трети — три четверти, а также частоты раневых инфекций подтверждает необходимость проведения антибиотикопрофилактики у женщин, которым выполняется плановая или неотложная операция кесарева сечения [5, 12, 22–26, 31, 32, 34, 37, 38].

Профилактика заключается во внутривенном введении одной терапевтической дозы β-лактаминового антибиотика за 30 минут до начала операции (*уровень 1A*). При необходимости (например, в случае проведения кесарева сечения после длительного безводного промежутка) антибиотикопрофилактику продлевают до полного курса антибиотикотерапии [4].

Предоперационное введение антибиотиков (за 30 минут до начала операции) имеет преимущество перед интраоперационным, так как ассоциировано со значительным снижением частоты эндометрита (на 41%); по частоте развития раневой инфекции и инфекционных заболеваний у матери и ребенка режимы введения не различаются [7–9, 13, 16, 19–21].

Антибиотикопрофилактика снижает риск послеоперационных и послеродовых инфекционных осложнений в среднем на 10–30%, однако она не заменяет строгого следования правилам асептики и антисептики, а также качественной хирургической техники [4].

Препараты выбора для антибиотикопрофилактики (определены на основании литературных данных [3, 4, 6] и ежегодного анализа бактериального пейзажа лечебно-профилактических учреждений):

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно;
- ампициллин/сульбактам¹ 1,5 г внутривенно;

¹ Ампициллин/сульбактам не включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП); использование при лактации возможно при получении информированного согласия пациентки на терапию. — Примеч. авт.

- цефуроксим¹ 0,75 г внутривенно.

В качестве альтернативного препарата при наличии аллергической реакции на β-лактамы может быть использован азитромицин в дозе 500 мг внутривенно однократно [3].

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Показания к курсовой антибактериальной терапии:

- лихорадка в родах и послеродовом периоде, а также другие признаки интраамниотического инфекционного процесса (например, гнойные выделения);
- соматическая патология с инфекционным компонентом в стадиях суб- и декомпенсации (хронический бронхит, инфекция мочевыделительной системы (МВС), например бактериурия, цистит, пиелонефрит, в соответствии с данными бактериологического исследования и т. д.);
- ПРПП при недоношенной беременности — при выжидательной тактике проводится 7–10-дневный курс с последующим повторным бактериологическим исследованием отделяемого цервикального канала (уровень 3А);
- доказанное присутствие облигатных патогенов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Listeria monocytogenes*) в отделяемом полового тракта;
- угрожающие преждевременные роды (в том числе в сочетании с длительно сохраняющимися кровянистыми выделениями), изменение количества околоплодных вод (многоводие или маловодие) при предполагаемом инфекционном компоненте или в случае сочетания с другими показаниями для антибактериальной терапии.

Выявление при бактериологическом исследовании отделяемого полового тракта незадолго до родоразрешения обильного роста *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* при отсутствии клинической симптоматики не является поводом для назначения антибактериальной терапии, однако необходима настороженность в отношении развития инфекционных осложнений у новорожденного, оптимальным является дублирование результата исследования в карту развития новорожденного.

Для проведения курсовой антибактериальной терапии используют те же препараты, что и для антибиотикопрофилактики (см. выше). Режим введения — 2–4 раза в сутки, длительность курса определяется конкретной клинической ситуацией, но не должна быть менее 5–7 дней, коррекция схем терапии производится по результатам антибиотикограммы. При необходимости подбора антибактериальной терапии в отношении *L. monocytogenes* следует учитывать резистентность к цефалоспорином. В отсутствие факторов,отягчающих течение возможного инфекционного процесса, может быть применен ампициллин 0,5 г 4 раза в сутки внутривенно. Специфическая терапия трихомониаза: метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.

В случае выписки пациентки из стационара для завершения начатого курса (при наличии клинико-лабораторного эффекта от проводимой антибактериальной тера-

пии) парентеральный путь введения может быть заменен на пероральный; данный подход должен быть применен и в послеродовом периоде.

Пероральные (таблетированные) формы, рекомендуемые для продолжения начатых курсов антибиотикотерапии:

- амоксициллин/клавуланат 500 мг + 125 мг или 875 мг + 275 мг 2–3 раза в сутки;
- сультамициллин² 375 мг 2 раза в сутки.

Антибактериальная терапия при интраамниотической инфекции

Интраамниотическая инфекция — тяжелое осложнение беременности, зачастую предшествующее послеродовому эндометриту или системной инфекции [6, 17, 28, 40]. Клинический и субклинический инфекционный интраамниотический процесс является причиной ряда случаев преждевременных родов (согласно данным исследований, у 10% пациенток, госпитализированных с диагнозом преждевременных родов, результат бактериологического исследования околоплодных вод, полученных при амниоцентезе, был положительным [33]).

Для хориоамнионита характерен восходящий путь инфицирования из нижних отделов полового тракта. Этот процесс в большинстве случаев полимикробный, возможные возбудители: *E. coli*, *Streptococcus* группы В (GBS), представители родов *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*; субклинический вариант может быть ассоциирован с *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Fusobacterium* [17, 28].

Хориоамнионит — клинический диагноз, характеризующийся двумя или более из следующих признаков:

- лихорадка у беременной: $t > 38$ °С;
- тахикардия у плода > 160 уд./мин;
- тахикардия у беременной > 100 уд./мин;
- болезненность матки, обычно в области дна, между схватками [31].

Субъективные симптомы (озноб, недомогание), зловонные выделения, лейкоцитоз наблюдаются часто, но не являются необходимыми для верификации диагноза.

При выявлении хориоамнионита вне зависимости от срока гестации беременная должна быть родоразрешена, оптимально это сделать в ближайшие 8–12 часов. Хориоамнионит — показание для родоразрешения, но не для кесарева сечения, однако ввиду наличия при хориоамнионите признаков страдания плода пациенток чаще родоразрешают абдоминально.

Для подбора адекватной антибактериальной терапии необходимо бактериологическое исследование отделяемого полового тракта, околоплодных вод, отделяемого с материнской поверхности плаценты (после родоразрешения), в случае гибели плода требуется бактериологический посев с его заушной области; хранение забранного материала до доставки в лабораторию крайне нежелательно.

Стартовая антибиотикотерапия в случае хориоамнионита — препараты широкого спектра действия (уровень 2В):

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 2–3 раза в сутки внутривенно

¹ Использование в Российской Федерации цефалоспоринов в период лактации ограничено ввиду необходимости прекращения кормления грудью на период терапии, что предусматривается инструкциями по их применению. Следует отдавать предпочтение защищенным пенициллинам либо использовать цефалоспорины в ситуациях, когда лактация не предполагается (ВИЧ-инфекция у матери, гибель плода). В случае продолжения грудного вскармливания при использовании цефалоспоринов необходимо информированное согласие пациентки на терапию. — Примеч. авт.

² Сультамициллин не включен в Перечень ЖНВЛП. — Примеч. авт.

или

- ампициллин/сульбактам¹ 1,5 г 2–4 раза в сутки внутривенно.

При наличии зловонных выделений (признак анаэробной микрофлоры) в схему терапии включают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, который дополняет действие β-лактамов в отношении грамотрицательной анаэробной микрофлоры.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЯЕМОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА

Данные бактериологического исследования отделяемого цервикального канала или заднего свода влагалища, проведенного при беременности, трудны для интерпретации. Это исследование обязательно при обследовании пациентки согласно действующим рекомендациям (в том числе в соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"», а также для определения колонизации *S. agalactiae* (в 35–37 недель гестации, *уровень 1А* [27]).

При подозрении на имеющийся инфекционный фактор показаниями к бактериологическому исследованию отделяемого цервикального канала или заднего свода влагалища служат:

- мало-, многоводие, другие нарушения содержания амниотической жидкости (040–041.9 по МКБ-10);
- задержка роста плода (036.5) и плацентарные нарушения (043.8);
- врожденные пороки развития плода (035.0–035.9);
- иммунизация при беременности (036.0–036.1).

С точки зрения прогнозирования риска гнойно-септических заболеваний разумнее проведение бактериологического исследования в родах с забором материала из межворсинчатого пространства материнской поверхности плаценты, в том числе при абдоминальном родоразрешении (несмотря на невысокую чувствительность метода при данной локализации). Бактериологическое исследование с забором отделяемого указанной локализации в родах необходимо проводить при длительном безводном промежутке, в случае лихорадки у роженицы, а также при антенатальной гибели плода.

Тактика при выявлении *Streptococcus agalactiae* в отделяемом полового тракта²

S. agalactiae (GBS) признан наиболее частой причиной тяжелой ранней (развивающейся в первые 7 дней жизни) инфекции у новорожденных [18]. Проведение антибиотикопрофилактики в родах эффективно снижает риск ранних инфекционных осложнений у новорожденного, но не влияет на частоту развития поздних инфекционных осложнений, развивающихся на 7-й день жизни и позже. Существуют косвенные свидетельства действия антибиотикопрофилактики в родах на неонатальную смертность: обзор смертности, связанной с неонатальным сепсисом, в США выявил ее снижение

в первую неделю после рождения в случае проведения антибиотикопрофилактики в родах (при этом используют стандартные препараты для антибиотикопрофилактики, см. *выше*) [18].

Пренатальный скрининг на GBS и последующее лечение (при GBS-носительстве) могут приводить к негативным последствиям для матери и ребенка: развитию анафилактики, повышению медикаментозной нагрузки в родах и неонатальном периоде, селекции резистентных микроорганизмов.

В случае обнаружения при беременности GBS-носительства пренатальное лечение (до начала родов) не рекомендуется: антенатальная профилактика не уменьшает вероятность GBS-колонизации новорожденного в момент родов.

Пациенткам с GBS-бактериурией, выявленной при данной беременности, необходимо предложить антибиотикопрофилактику в родах даже в случае отсутствия бактериурии на момент родов (*уровень 2А*).

При обнаружении GBS-носительства при данной беременности женщины должны получить антибиотикопрофилактику в родах и при кесаревом сечении (*уровень 2В*).

В случае ППП при доношенной беременности при GBS-носительстве показана антибиотикопрофилактика; с учетом риска инфицирования плода при нарастании безводного промежутка в зависимости от акушерской ситуации может быть предложена индукция родов (*уровень 2В*).

При подозрении на хориоамнионит пациентке с GBS-колонизацией назначают антибиотикотерапию по стандартной схеме (см. *выше*); при отсутствии родовой деятельности выполняют ее индукцию (*уровень 2А*).

Если GBS был обнаружен при предыдущей беременности, вероятность носительства при последующей беременности составляет около 38%, что должно послужить поводом для полноценного обследования пациентки.

Показания к проведению GBS-специфической антибиотикопрофилактики в родах:

- инвазивная GBS-инфекция у ребенка от предыдущих родов;
- GBS-бактериурия при данной беременности;
- положительный результат бактериологического исследования отделяемого полового тракта на GBS при данной беременности;
- лихорадка в родах ($t > 38$ °C), хориоамнионит (следует использовать антибактериальный препарат β-лактамоного ряда).

ТАКТИКА ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Инфекция МВС характеризуется наличием в моче микроорганизмов в титре 10^5 КОЕ/мл при бессимптомном течении, а при наличии клиники воспалительного процесса — в титре более 100 КОЕ/мл вкуче с пиурией (> 7 лейкоцитов/мл мочи). Диагноз инфекции МВС должен быть подтвержден положительной культурой уропатогена, особенно у пациенток со стертой симптоматикой [19, 30].

С одной стороны, инфекция МВС ассоциирована с рисками для плода и матери (пиелонефрит, преждевременные роды,

¹ Ампициллин/сульбактам не включен в Перечень ЖНВЛП; использование при лактации возможно при получении информированного согласия пациентки на терапию. — Примеч. авт.

² В соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"», микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (следовательно, и на *Streptococcus* группы В) и на чувствительность к антибиотикам включено в комплекс скринингового обследования беременных на амбулаторном этапе. — Примеч. авт.

рождение детей с низкой массой тела, повышение перинатальной смертности) [35]. Рекомендовано на ранних сроках гестации как минимум один раз выполнять скрининг беременных на бактериурию с помощью культурального исследования мочи¹ и при получении положительных результатов проводить лечение (уровень 1А) для снижения риска пиелонефрита, малого веса плода при рождении, развития преждевременных родов [29, 35]. С другой стороны, в недавнем исследовании показано, что отсутствие терапии при бессимптомной бактериурии не повышает риск преждевременных родов у женщин с неосложненной беременностью; кроме того, абсолютный риск пиелонефрита при отсутствии санации бессимптомной бактериурии описан как низкий [19].

Основные возбудители инфекции МВС представлены в таблице 2; источник распространения уропатогенов — фекальная микрофлора, колонизирующая область промежности.

Грамположительные инфекции, в частности *E. faecalis* и GBS, клинически значимы. Агрессивный внебольничный уропатоген *S. saprophyticus* способен вызвать восходящую персистирующую и рецидивирующую инфекцию МВС. Уреазаположительные инфекции, в том числе *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, могут защелачивать мочу, что ассоциировано с нефролитиазом. Хламидийная инфекция составляет порядка 30% атипически протекающих инфекций МВС, выявление *Chlamydia trachomatis* выполняется некультуральными методами, прежде всего ПЦР. Наличие GBS-колонизации может явиться причиной инфекционных осложнений у плода.

Важно соблюдать правила сбора и исследования мочи. Сбор проб мочи на исследование проводится до начала антибактериальной терапии; после гигиенических мероприятий выполняют забор средней порции утренней мочи. Катетеризация не должна рутинно использоваться из-за риска восходящей инфекции, но показана в случае невозможности гигиенических мероприятий, например ввиду выраженного ожирения. Маркировка проб мочи о способе забора (свободновыпущенная моча или полученная при катетеризации) обязательна.

Доставка материала в лабораторию должна производиться по возможности в течение часа после забора, поскольку длительное хранение проб при комнатной температуре может привести к ложным результатам.

Традиционно два положительных посева свободновыпущенной мочи, выявляющие идентичный инфекцию в количестве 10⁵ КОЕ/мл и более, трактуются как положительный

культуральный тест. При посеве мочи, полученной при катетеризации, однократное выявление одного инфекта в количестве 100 КОЕ/мл тоже расценивается как положительный диагностический тест. Содержание бактерий менее 10⁵ КОЕ/мл, выявление двух и более микроорганизмов в большей степени свидетельствуют о контаминации.

Присутствие в моче микроорганизмов, которые не являются уропатогенами, в количестве более одного микроорганизма и в титре менее диагностического (< 10⁵ КОЕ/мл), как правило, свидетельствует о контаминации пробы.

В связи с контаминацией частота ложноположительных результатов однократного посева средней порции мочи может достигать 40%.

Выявление в общем анализе мочи нитритов, эстеразы лейкоцитов, самих лейкоцитов, эритроцитов, белка, бактерий также может свидетельствовать в пользу наличия инфекции МВС.

Антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии и остром цистите

Препараты выбора при бессимптомной бактериурии и остром цистите — оральные антибактериальные средства [1, 19, 36]:

- амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза в сутки внутрь 7 суток;
- фосфомицин 3,0 г внутрь однократно;
- цефиксим 400 мг 1 раз в сутки внутрь 7 суток;
- цефуроксим 250–500 мг 2 раза в сутки внутрь 7 суток².

Альтернативная терапия — нитрофурантоин³ 100 мг 3 раза в сутки внутрь 7 суток (только во II триместре).

Фосфомицин эффективен в случае неосложненной инфекции МВС, вызванной чувствительными *E. coli* и *E. faecalis*. Как отмечено выше, он может назначаться в дозе 3,0 г *per os* однократно; при рецидивирующей инфекции возможен повторный прием 3,0 г фосфомицина через 24 часа.

Нитрофурантоин безопасен и эффективен при инфекции нижних отделов МВС, малая способность к тканевой пénéтрации ограничивает его использование при пиелонефрите. Применение нитрофурантоина в конце III триместра ограничено из-за риска гемолитического эффекта у плода и новорожденного: действуя на ферменты незрелых эритроцитов, он способен вызывать их лизис.

Оптимальным является назначение антибактериальных препаратов в зависимости от данных антибиотикограмм.

С целью эрадикации уропатогена возможно проведение 10–14-дневных курсов антибиотикотерапии.

Повторные бактериологические исследования мочи должны быть выполнены спустя 1–2 недели после окончания терапии; отсутствие эрадикации уропатогена — показание для повторного 10- или 14-дневного курса лечения.

Антибактериальная терапия при остром пиелонефрите

При стабильном состоянии пациентки, неосложненном течении заболевания возможно пероральное лечение, в иных ситуациях показано внутривенное введение антибиотиков. Вследствие дегидратации из-за тошноты и рвоты

Таблица 2

Основные уропатогены при инфекции мочевого выделительной системы

Грамположительные	Грамотрицательные
<i>Enterococcus faecalis</i> (5%) β-гемолитический	<i>Escherichia coli</i> (80–90%)
<i>Streptococcus</i> группы В (1%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (2%)	<i>Proteus mirabilis</i> (5%)
	<i>Proteus species</i> (2%)
	<i>Enterobacter species</i> (3%)
Атипичный уропатоген: <i>Chlamydia trachomatis</i>	

¹ Скрининговое обследование беременных в I триместре на бессимптомную бактериурию регламентировано приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». — Примеч. авт.

² Фосфомицин и цефиксим не включены в Перечень ЖНВЛП. — Примеч. авт.

³ Нитрофурантоин не включен в Перечень ЖНВЛП. — Примеч. авт.

Выбор антибактериальной терапии в отношении распространенных уропатогенов [3]

Инфект	Стартовая терапия
<i>Escherichia coli</i>	в зависимости от продукции β-лактамаз
<i>Klebsiella species</i> («дикий» подтип)	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 (при тяжелом течении — 4) раза в сутки в/в; ампициллин/сульбактам 1,5 г 2 раза в сутки, при тяжелом течении до 3,0 г 4 раза в сутки в/в, в/м
<i>Klebsiella species</i> , резистентные к защищенным пенициллинам	эртапенем 1,0 г 1 раз в сутки в/в; имипенем/циластатин 0,5 г 4 раза в сутки в/в; меропенем 1,0 г 3 раза в сутки в/в; дорипенем 0,5 г 3 раза в сутки в/в
<i>Proteus species</i>	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 (при тяжелом течении — 4) раза в сутки в/в; ампициллин/сульбактам 1,5 г 2 раза в сутки, при тяжелом течении до 3,0 г 4 раза в сутки в/в, в/м
<i>Enterobacter species</i> , <i>Citrobacter species</i>	эртапенем 1,0 г 1 раз в сутки в/в; имипенем/циластатин 0,5 г 4 раза в сутки в/в; меропенем 1,0 г 3 раза в сутки в/в; дорипенем 0,5 г 3 раза в сутки в/в. <i>N. V. Защищенные пенициллины неэффективны</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 (при тяжелом течении — 4) раза в сутки в/в; ампициллин/сульбактам 1,5 г 2 раза в сутки, при тяжелом течении до 3,0 г 4 раза в сутки в/в, в/м. <i>N. V. Аминогликозиды в монотерапии, цефалоспорины неэффективны</i>
β-гемолитический <i>Streptococcus</i> группы В	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки в/в; ампициллин/сульбактам 1,5 г 2 раза в сутки, при тяжелом течении до 3,0 г 4 раза в сутки в/в, в/м
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	амоксциллин/клавуланат 1,2 г 3 (при тяжелом течении — 4) раза в сутки в/в

при выраженной интоксикации существует вероятность развития у пациентки респираторного дистресс-синдрома взрослых [19].

Возможна ступенчатая терапия: стартовое лечение парентеральным антибиотиком, а после стабилизации состояния — переход на пероральный прием того же антибиотика (или другого препарата из его группы с идентичным спектром действия) [19].

Схемы эмпирической терапии приведены ниже [1, 19]. Длительность антибактериального лечения определяется индивидуально, но должна составлять не менее 7 дней (при тяжелом течении заболевания — 14 дней и более).

Стартовая терапия:

- амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 раза в сутки внутривенно или 625 мг 3 раза в сутки внутрь;
- цефуросим 750–1500 мг 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно или внутрь;
- цефотаксим 1,0 г 3–4 раза в сутки внутривенно или внутримышечно;
- цефтриаксон 1,0 г 1–2 раза в сутки внутривенно или внутримышечно;
- цефтибутен 400 мг 1 раз в сутки внутрь;
- цефиксим 400 мг 1 раз в сутки внутрь¹.

При тяжелом течении и угрозе развития уросепсиса предпочтительна терапия карбапенемами или следующими ингибиторозащищенными β-лактамами:

- эртапенем 1,0 г 1 раз в сутки внутривенно 14 суток;
- имипенем/циластатин 500 мг 4 раза в сутки внутривенно 14 суток;
- меропенем 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно 14 суток;
- цефоперазон/сульбактам 2–4 г 2 раза в сутки внутривенно 14 суток.

Если уропатоген известен (имеются результаты бактериологического исследования мочи), выбор антибактериального

средства проводится после интерпретации антибиотикограммы. Возможные схемы терапии с учетом популяционных и локальных данных резистентности распространенных уропатогенов приведены в таблице 3.

При курации пациенток с рецидивирующим течением инфекции МВС, наличием инородных тел в МВС (микролитов, катетеров-стентов и др.), а также у женщин, перенесших хирургические вмешательства на органах МВС при беременности (в том числе наложение нефростомы), необходима осторожность в отношении таких возбудителей, как *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-устойчивый *S. aureus*. При их выявлении требуется коррекция антибактериальной терапии по результатам антибиотикограммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Представленный обзор акушерских клинических рекомендаций в очередной раз показывает необходимость не только регламентированного назначения антибактериальных препаратов в условиях акушерского стационара, но и оптимизации рутинно применяемых схем лечения в соответствии с доказательными данными и клиническими рекомендациями последних лет. На основе изложенных рекомендаций авторами предложена программа контроля расходования антимикробных препаратов (Steward ship program), которая может быть разработана для каждого ЛПУ и является реализацией инициативы, предусматривающей только необходимое и оправданное использование антибактериальных препаратов у конкретного пациента [37]. Программа включает оптимизацию всех этапов терапии, в том числе выбор антибактериального препарата, пути введения, дозы, длительности лечения, применение принципов ступенчатой и деэскалационной терапии [14]; результаты интеграции программы в лечебный процесс — оптимизация расходования антибактериальных препаратов, стабилизация или снижение

¹ Цефтибутен и цефиксим не включены в Перечень ЖНВЛП. — Примеч. авт.

риска антибиотикорезистентности микроорганизмов, обеспечение безопасности пациента (унификация показаний к назначению антибактериальных препаратов минимизирует риск терапии без показаний), уменьшение затрат на лечение [15, 37, 41]. Внедрение программы [37] в работу Областного

перинатального центра Свердловской областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург) привело к сокращению расходования антимикробных препаратов в 2,5 раза в 2015 г. (6438 доз за первое полугодие) в сравнении с 2014 г. (19 141 доза за аналогичный период).

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 72 с.
2. Белокрыницкая Т. Е., Шаповалова К. Г., Лига В. Ф. Клинические протоколы оказания акушерской и гинекологической помощи. Ч. 2. Чита, 2014. 200 с.
3. Гилберт Д. Н., Элиопулос Дж. М., Меллеринг Р., Чемберс Г. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. М.: Гранат, 2013. 640 с.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Стречунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
5. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 3 / Под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с.
6. Шифман Е. М., Куликов А. В., Заболотских И. Б. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. М., 2014. 21 с.
7. Baaqeel H., Baaqeel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2013. Vol. 120. N 6. P. 661–669.
8. Bhattacharjee N., Saha S. P., Patra K. K. Optimal timing of prophylactic antibiotic for cesarean delivery: a randomized comparative study // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013. Vol. 39. N 12. P. 1560–1568.
9. Brown J., Thompson M., Sinnya S., Jeffery A. et al. Pre-incision antibiotic prophylaxis reduces the incidence of post-caesarean surgical site infection // *J. Hosp. Infect.* 2013. Vol. 83. N 1. P. 68–70.
10. Burns P. B., Rohrich R. J., Chung K. C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine // *Plast. Reconstr. Surg.* 2011. Vol. 128. N 1. P. 305–310.
11. Cecatti J. G. Антибиотикопрофилактика при кесаревом сечении: Комментарий БРЗ (последняя ред.: 18 января 2005 г.) // Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ. Женева: ВОЗ. URL: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/childbirth/caesarean/jgscm/ru/index.html (дата обращения — 15.06.2016).
12. Eriksen H., Sæthe A.R., Økland I., Langen E. et al. Antibiotics prophylaxis in connection with caesarean section — guidelines at Norwegian maternity departments // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2011. Vol. 131. N 23. P. 2355–2358.
13. Francis C., Mumford M., Strand M. L., Moore E. S. et al. Timing of prophylactic antibiotic at cesarean section: a double-blinded, randomized trial // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33. N 10. P. 759–762.
14. Fu P., Brown G., Legal M., Shalansky S. Antibiotic stewardship without an antibiotic stewardship program? // *Can. J. Hosp. Pharm.* 2014. Vol. 67. N 4. P. 298–303.
15. Gilchrist M., Wade P., Ashiru-Oredope D., Howard P. et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists // *Infect. Dis. Ther.* 2015. Vol. 4. Suppl. 1. P. S51–64.
16. Heesen M., Klöhr S., Rossaint R., Allegaert K. et al. Concerning the timing of antibiotic administration in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2013. Vol. 3. N 4. URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/4/e002028.full.pdf+html> (дата обращения — 15.06.2016).
17. Hopkins L., Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection (review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. URL: <http://apps.who.int/rhl/reviews/langs/CD003254.pdf> (дата обращения — 15.06.2016).
18. Hughes R. G., Brocklehurst P., Stenson B. The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease // *Green-top Guideline / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. N 36. 2nd ed. 2012. 13 p.
19. Johnson E. K., Kim E. D. Urinary Tract Infections in Pregnancy. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview> (дата обращения — 15.06.2016).
20. Kalaranjini S., Veena P., Rani R. Comparison of administration of single dose ceftriaxone for elective caesarean section before skin incision and after cord clamping in preventing post-operative infectious morbidity // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. N 6. P. 1263–1268.
21. Kazemier B. M., Koningstein F. N., Schneeberger C., Ott A. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. N 11. P. 1324–1333.
22. Lamont R., Sobel J., Kusanovic J., Vaisbuch E. et al. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section // *BJOG*. 2011. Vol. 118. N 2. P. 193–201.
23. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C., Zaidi A. K. et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. N 12. P. 1057–1098.
24. Lyimo F. M., Massinde A. N., Kidenya B. R., Konje E. T. et al. Single dose of gentamicin in combination with metronidazole versus multiple doses for prevention of post-caesarean infection at Bugando Medical Centre in Mwanza, Tanzania: randomized, equivalence, controlled trial // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/123> (дата обращения — 15.06.2016).
25. Macones G. A., Cleary K. L., Parry S., Stamilio D. M. et al. The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial // *Am. J. Perinatol.* 2012. Vol. 29. N 4. P. 273–276.
26. Menzlová E., Záhumenský J., Kučera E. Antibiotic prophylaxis in obstetrics // *Ceská Gynekologie*. 2013. Vol. 78. N 3. P. 295–301.
27. Money D., Allen V. M.; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013. Vol. 35. N 10. P. 939–948.
28. Morgan J., Roberts S. Maternal sepsis // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2013. Vol. 40. N 1. P. 69–87.
29. Morgan M., Hughes R. G., Kinsell S. M. Bacterial Sepsis following Pregnancy // *Green-top Guideline / Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*. N 64b. 1st ed. 2012. 21 p.
30. Nicolle L. E., Bradley S., Colgan R., Rice J. C. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40. N 5. P. 643–654.
31. Norwitz E. R., Belfort M. A., Saade G. R., Miller H. *Obstetric Clinical Algorithms: Management and Evidence*. Wiley-Blackwell, 2010. 192 p.
32. Osman B., Abbas A., Ahmed M. A., Abubaker M. S. et al. Prophylactic ceftizoxime for elective cesarean delivery at Soba Hospital, Sudan // *BMC Research Notes*. 2013. URL: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/57> (дата обращения — 15.06.2016).
33. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014. Vol. 71. N 4. P. 330–358.
34. Smaill F., Hofmeyr G. J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section (review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. URL: <http://apps.who.int/rhl/reviews/langs/CD000933.pdf> (дата обращения — 15.06.2016).
35. Smaill F., Vazquez J. C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 2. N 2 (дата обращения — 15.06.2016).
36. Smith D. S., Smith C. V. *Bacterial Infections and Pregnancy*. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/235054-overview#aw2aab6b2> (дата обращения — 15.06.2016). 

Библиографическая ссылка:

Осипчук Д. О., Жилин А. В., Пастухова Т. П., Боронина Л. Г. Рациональное использование антимикробных препаратов в акушерской практике // *Доктор.Ру*. 2016. № 7 (124). С. 45–51.

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Шкала риска сверхранных преждевременных родов

А. С. Гондаренко, Т. В. Галина, Т. В. Смирнова, О. А. Кузнецова, Н. М. Маркарян, А. Обуканг

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель исследования: улучшить исходы преждевременных родов (ПР) на основании использования шкалы риска сверхранных ПР у беременных с угрожающими ПР.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ 194 историй беременности и родов женщин, поступивших в родильное отделение городской клинической больницы им. Н. Э. Баумана г. Москвы с регулярными схватками и укорочением шейки матки менее 25 мм в сроке гестации 22 недели — 27 недель + 6 дней, из них 105 беременных родили до 28 недель, 89 — после 28 недель.

Результаты. Проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости предикторов сверхранных ПР. Факторами риска сверхранных ПР были: возраст 35 лет и старше; индекс массы тела 30 кг/м² и более; отсутствие брака; низкий образовательный уровень (отсутствие профессионального образования); нерегулярное наблюдение при беременности; прегестационная артериальная гипертензия; миома матки; маловодие; анемия при беременности.

При проведении кросс-проверки адекватности модели на выборке была подсчитана фактическая частота сверхранных ПР в группе высокого риска по суммарной шкале. Сумма баллов по шкале риска сверхранных ПР 7 и более позволяет отнести беременную к группе высокого риска сверхранных ПР. Чувствительность теста — 92,4%; специфичность — 89,4%; прогностическая ценность положительного результата — 94,6%, отрицательного результата — 85,5%. Для оценки диагностической эффективности созданной шкалы проводили ROC-анализ с использованием Statistical Package for the Social Sciences.

Заключение. У всех беременных с укорочением шейки матки менее 25 мм в сроке гестации от 22 до 28 недель целесообразно определять степень риска сверхранных ПР. Оптимальным техническим решением для выделения контингента риска служит предложенная шкала. При сумме баллов по шкале риска сверхранных ПР 7 и более следует незамедлительно начать токолитическую терапию, профилактику респираторного дистресс-синдрома плода и транспортировать беременную в стационар III уровня.

Ключевые слова: преждевременные роды, сверхранные преждевременные роды, акушерский риск, шкала риска, дети с экстремально низкой массой тела.

Scale for Assessing Risk of Extremely Preterm Birth

A. S. Gondarenko, T. V. Galina, T. V. Smirnova, O. A. Kuznetsova, N. M. Markaryan, A. Obukang

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objective: To improve the outcomes of preterm birth (PB) by using a scale to assess the risk of extremely PB in pregnant women at risk of PB.

Study Design: This was a retrospective study.

Materials and Methods: The authors analyzed 194 pregnancy assessment forms and labor and delivery charts of women who were admitted to a the maternity department of N. E. Bauman Moscow City Clinical Hospital between week 22 and 27 (+ 6 days) of gestation with regular contractions and cervical shortening of less than 25 mm. Of them, 105 women gave birth before week 28, and 89 women gave birth after week 28.

Study Results: Risk factors of extremely PB included age of ≥ 35 ; body mass index of ≥ 30 kg/m²; being unmarried; a low educational level (lack of professional education); a lack of regular follow-up during pregnancy; pregestational hypertension; uterine leiomyoma; oligohydramnios; and anemia during pregnancy.

A total score of 7 or greater, as measured by the scale for assessing the risk of extremely PB, means a pregnant woman is at high risk of extremely PB. The sensitivity and specificity of this assessment was 92.4% and 89.4%, respectively, and its positive predictive value and negative predictive value were 94.6% and 85.5%, respectively.

Conclusion: Risk assessment of extremely PB should be done in all women who have cervical shortening of < 25 mm at weeks 22–28 of gestation. The proposed scale is an optimal technical tool for groups at risk. Those with a total score of 7 or greater, as measured by the scale for assessing the risk of extremely PB, should be immediately given tocolytic agents and preventive treatment for infant respiratory distress syndrome and taken to a tertiary inpatient facility.

Keywords: preterm birth, extremely preterm birth, obstetric risk, risk scale, babies with extremely low birth weight.

Согласно последним отчетам ВОЗ, ежегодно 15 миллионов детей рождаются преждевременно, что составляет более одной десятой от общего количества новорожденных в мире. Частота преждевременных родов (ПР) в мировых масштабах колеблется в пределах 5–18% [15]. Удельный вес родов при сроке беременности менее 28 недель в мире составляет всего 5,2%, однако в экономи-

чески развитых странах с ними связано более 45% случаев перинатальной смерти [15]. Несмотря на огромное количество научных исследований, посвященных методам прогнозирования, профилактики и лечения данного осложнения беременности, количество ПР не только не уменьшается, но имеет стабильную тенденцию к росту [7, 14].

Галина Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: tatiana.galina1@mail.ru

Гондаренко Анна Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: nurkinn@yandex.ru

Кузнецова Ольга Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: tatiana.galina1@mail.ru

Маркарян Нара Мхитаровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: paratt@mail.ru

Обуканг Алаин — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: tatiana.galina1@mail.ru

Смирнова Татьяна Викторовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: tatiana.galina1@mail.ru

В России в зависимости от региона частота ПР до 2012 г. колебалась от 3,7% до 3,9% от общего числа родов [2, 5, 8, 10, 11]. В Российской Федерации в 2012 г. на долю сверхранных ПР приходилось 0,52% от всех родов [1]. Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27.12.2011 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», утвердивший новые критерии рождения и учета новорожденных с 22 недель гестации, способствовал изменению этого показателя. В среднем частота ПР в России по данным 2014 г. увеличилась до 4,4% [5].

У новорожденных с экстремально низкой массой тела отмечают перинатальное поражение ЦНС, бронхолегочную дисплазию, тяжелую ретинопатию [12]. В детском и подростковом периоде такие дети нередко страдают ДЦП, умственной отсталостью, слепотой, глухотой [6, 9].

Профилактика развития ПР остается остроактуальной задачей современного акушерства, которую невозможно осуществить без должного понимания этиологии, патогенеза данного осложнения. К доказанным факторам риска ПР относят недонашивание и невынашивание в анамнезе, хирургическое лечение невоспалительных заболеваний шейки матки, наличие очагов хронической инфекции в организме беременной [3, 4, 17, 24].

В качестве способа прогнозирования риска ПР ранее уже предпринимались попытки разработать единую шкалу риска. Так, в исследовании J. A. Bastek и соавт. с участием 583 беременных в шкалу риска ПР до 37 недель беременности были внесены расширение внутреннего зева при ультразвуковой цервикометрии, табакокурение, отсутствие наблюдения при беременности, ранние и поздние репродуктивные потери в анамнезе [13]. Чувствительность данной шкалы составила 79%, специфичность — 50%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 46%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 82%. Однако Кохрановский метаанализ, охвативший 15 опубликованных исследований способов прогнозирования ПР по шкалам риска, выявил неэффективность использования каких-либо способов подсчета факторов риска в отношении уменьшения частоты ПР [17]. Несмотря на это, с нашей точки зрения, создание шкалы риска с учетом всех достоверных предикторов ПР поможет своевременно оказывать адекватную помощь пациенткам с угрожающими ПР.

Цель исследования: улучшить исходы ПР на основании использования шкалы риска сверхранных ПР у беременных с угрожающими ПР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы 194 истории беременности и родов женщин, поступивших в родильное отделение городской клинической больницы им. Н. Э. Баумана г. Москвы с регулярными схватками и укорочением шейки матки менее 25 мм в сроке гестации 22 недели — 27 недель + 6 дней.

Критериями включения в исследование явились одноплодная беременность, срок беременности 22 недели — 27 недель + 6 дней, наличие не менее четырех схваток за 20 минут наблюдения и укорочение шейки матки менее 25 мм по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии.

Критериями исключения из исследования стали гипотрофия плода 3-й степени и врожденные пороки развития плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, преэклампсия тяжелой степени, эклампсия.

Все беременные были разделены на *две группы*: поступившие с признаками угрожающих ПР и в итоге родившие в сроке до 28 недель (105 женщин) и поступившие с признаками угрожающих ПР, но родившие в сроке более 28 недель (89 женщин).

К числу изучавшихся параметров относили анамнестические данные о перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, репродуктивный анамнез, осложнения текущей беременности.

Статистический анализ проводили с помощью программы данных Statistica for Windows, версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. При создании шкалы для прогнозирования сверхранных ПР в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием — Regression with Optimal Scaling, которая реализована в статистической программе Statistical Package for the Social Sciences. Для оценки диагностической эффективности созданной шкалы проводили ROC-анализ с использованием Statistical Package for the Social Sciences.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе проведенного анализа выявлен ряд факторов риска сверхранных ПР (табл. 1).

Беременные из первой группы, родившие до 28 недель гестации, находились в более старшем репродуктивном возрасте (женщин 35 лет и старше — 37,1% против

Таблица 1

Сравнительная характеристика предикторов сверхранных преждевременных родов

Предикторы	Группа 1 — роды до 28 недель (n = 105)		Группа 2 — роды после 28 недель (n = 89)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст 35 лет и старше	39	37,1	9	10,1	0,0315
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	41	39,0	11	12,4	0,0329
Отсутствие брака	47	44,8	13	14,6	0,0213
Низкий образовательный уровень*	45	42,9	7	7,9	0,0082
Нерегулярное наблюдение при беременности	61	58,1	0	0	0,0001
Прегестационная артериальная гипертензия	30	28,6	5	5,6	0,0416
Миома матки	14	13,3	0	0	0,0001
Маловодие	48	45,7	0	0	0,0001
Анемия при беременности	20	19,0	4	4,5	0,0030

* Здесь и в таблице 2 под низким образовательным уровнем понимается отсутствие профессионального среднего или высшего образования.

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа оценки значимости факторов риска
сверхранных преждевременных родов

Факторы риска	Стандартизованные коэффициенты		P	Коэффициент частной корреляции	Коэффициент важности	Баллы
	β	стандартная ошибка				
Возраст 35 лет и старше	0,169	0,094	0,045	0,196	0,063	6
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	0,069	0,070	0,383	0,080	0,018	2
Отсутствие брака	0,044	0,093	0,803	0,046	0,032	3
Низкий образовательный уровень	0,306	0,083	0,001	0,302	0,230	23
Нерегулярное наблюдение при беременности	0,229	0,078	0,001	0,240	0,172	17
Прегестационная артериальная гипертензия	0,079	0,103	0,561	0,090	0,036	4
Миома матки	0,058	0,092	0,671	0,060	0,020	2
Маловодие	0,406	0,077	0,001	0,439	0,363	36
Анемия при беременности	0,144	0,070	0,018	0,182	0,067	7

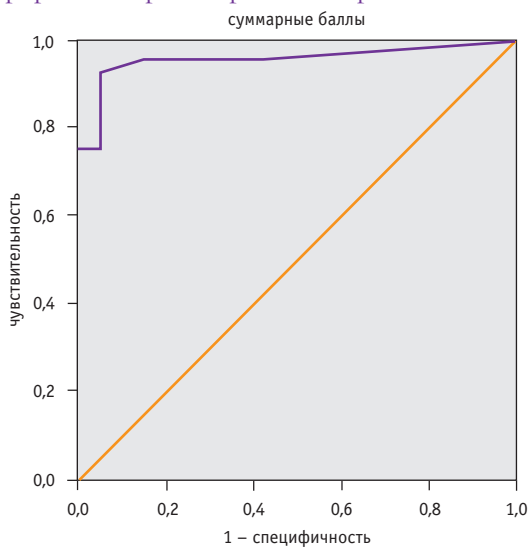
Таблица 3

Площадь под ROC-кривой

Область	Стандартная ошибка	Асимптотический 95%-ный ДИ*	
		нижняя граница	верхняя граница
0,958	0,018	0,924	0,992

* Доверительный интервал.

Рис. ROC-анализ модели прогнозирования
сверхранных преждевременных родов



10,1% во второй группе), имели более низкий социально-экономический статус (42,9% против 7,9% во второй группе) и чаще страдали экстрагенитальными (прегестационная артериальная гипертензия встречалась у 28,6% пациенток первой группы и у 5,6% — второй группы) и гинекологическими заболеваниями (миома матки выявлена у 13,3% пациенток первой группы и не обнаружена ни у одной пациентки второй группы) по сравнению с беременными, родившими в сроки, превышавшие 28 недель.

Далее нами был проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости предикторов сверхранных ПР. Полученные коэффициенты важности выбрали в качестве весовых значений для создания шкалы.

Для каждого из девяти включенных в регрессионную модель предикторов подсчитывали баллы путем умножения абсолютного значения коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел (табл. 2).

Для определения порогового значения суммарного балла, связанного с высоким риском сверхранных ПР, была построена ROC-кривая (рис., табл. 3).

Оптимальный порог отсечения суммы баллов, позволявший разделить беременных на две группы риска, соответствовал значению 7 баллов. При проведении кросс-проверки адекватности модели на нашей выборке была подсчитана фактическая частота сверхранных ПР в группе высокого риска по суммарной шкале (табл. 4).

Данная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую ценность. Сумма баллов факторов риска 7 и более имела чувствительность 92,4%, специфичность 89,4%, ПЦПР 94,6%, ПЦОР 85,5%.

В доступной литературе нами не обнаружено исследований по созданию шкалы риска сверхранных ПР. Однако многие факторы риска, выявленные в нашем исследовании, описаны зарубежными авторами. Так, по результатам ряда исследований, женщины из старшей возрастной группы имеют повышенный риск ПР и неблагоприятного исхода родов [21, 22]. К возможным факторам риска ПР исследователями отнесены также нарушения жирового обмена [18–20], низкий социально-экономический статус и неустойчивость семейной жизни [16, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная шкала риска сверхранных преждевременных родов (ПР) у беременных с угрожающими ПР (см. табл. 2) продемонстрировала высокую диагностическую ценность: чувствительность составила 92,4%, специфичность — 89,4%, прогностическая ценность положительного результата — 94,6%, прогностическая ценность отрицательного

Кросс-проверка адекватности модели на выборке

Суммарные баллы	Количество случаев прогноза преждевременных родов		Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР*	ПЦОР**
	абс.	%				
7 и более (n = 127)	122	96,1	92,4	89,4	94,6	85,5
Менее 7 (n = 67)	10	14,9				
P	0,0001					


* ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата.

** ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

результата — 85,5%. Сумма баллов 7 и выше позволяет отнести беременную с клиническими проявлениями угрожающих ПР к группе высокого риска, своевременно начать токолитическую

терапию, профилактику респираторного дистресс-синдрома плода и обеспечить транспортировку беременной в стационар III уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова Н. В. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа // *StatusPraesens*. 2014. № 6 (23). С. 13–19.
2. Дударь О. А., Хамошина М. Б., Новицкая Е. В. Репродуктивное здоровье и перинатальные исходы у женщин группы риска по рождению детей с врожденными аномалиями развития (тезисы) // Сб. мат-лов III Междунар. конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». Москва, 2009. С. 15.
3. Никольская И. Г., Новицкая С. В., Баранова И. В., Федотова А. В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012. № 5. С. 21–30.
4. Преждевременные роды. Клинический протокол. ФГУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Институт здоровья семьи. М., 2010. 28 с. URL: http://old.petrus.ru/Chairs/Midwifery/prezdevrem_rodov_2010.pdf (дата обращения — 12.04.2016).
5. Российский статистический ежегодник. ФГС. М., 2014. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_13/Main.htm (дата обращения — 12.04.2016).
6. Руденко Н. В., Бениова С. Н. Клинические особенности состояния здоровья глубоконедоношенных детей на первом и втором этапах выхаживания в Приморском крае // *Соврем. проблемы науки и образования*. 2012. № 3. С. 20–25.
7. Скрипниченко Ю. П., Баранов И. И., Токова З. 3. Статистика преждевременных родов // *Пробл. репродукции*. 2014. № 4. С. 11–14.
8. Тулупова М. С., Чотчаева А. И., Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А. и др. Региональные особенности здоровья беременных женщин, проживающих в Каракаево-Черкесской Республике и Приморском крае // *Вестн. РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2012. № 6. С. 78–85.
9. Филькина О. М., Долотова Н. В., Андреев О. Г., Воробьева Е. А. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни // *Вестн. Ивановской мед. академии*. 2010. Т. 15. № 3. С. 49–53.
10. Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А., Быкова Е. С. Особенности репродуктивной функции женщин, страдающих сахарным диабетом // Сб. мат-лов Междунар. конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». Москва, 2003. С. 127.
11. Ширин А. А., Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А. Структура и причины преждевременных родов в крупном промышленном и портовом городе в современных условиях // Сб. мат-лов IV съезда акушеров-гинекологов России. Москва, 2008. С. 290–291.
12. Agarwal P., Sriram B., Lim S. B., Tin A. S. et al. Borderline viability — neonatal outcomes of infants in Singapore over a period of 18 years (1990–2007) // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2013. Vol. 42. N 7. P. 328–337.
13. Bastek J. A., Sammel M. D., Srinivas S. K., McShea M. A. et al. Clinical prediction rules for preterm birth in patients presenting with preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. N 6. P. 1119–1128.
14. Beck S., Wojdyla D., Say L., Betran A. P. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity // *Bull. World Health Organ.* 2010. N 88. P. 31–38.
15. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z., Chou D. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications // *Lancet*. 2012. Vol. 379. N 9832. P. 2162–2172.
16. Curtin S. C., Ventura S. J., Martinez G. M. Recent declines in nonmarital childbearing in the United States // *NCHS Data Brief*. 2014. N 162. P. 1–8.
17. Davey M. A., Watson L., Rayner J. A., Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. URL: http://perinatalinf.tomsk.ru/wp-content/uploads/2013/04/system_risk_prezhdevr_rodov.pdf (дата обращения — 01.08.2016).
18. Dzakupas S., Fahey J., Kirby R. S., Tough S. C. et al. Contribution of prepregnancy body mass index and gestational weight gain to adverse neonatal outcomes: population attributable fractions for Canada // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. N 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326407/> (дата обращения — 01.08.2016).
19. Faucher M. A., Hastings-Tolsma M., Song J. J., Willoughby D. S. et al. Gestational weight gain and preterm birth in obese women: a systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2016. Vol. 123. N 2. P. 199–206.
20. Herzog M., Cerar L. K., Sršen T. P., Verdenik I. et al. Impact of risk factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. N 187. P. 57–59.
21. Laopaiboon M., Lumbiganon P., Intarut N., Mori R. et al.; WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment // *BJOG*. 2014. Vol. 121. Suppl. 1. P. S49–56.
22. Lisonkova S., Sheps S. B., Janssen P. A., Lee S. K. et al. Birth outcomes among older mothers in rural versus urban areas: a residence-based approach // *J. Rural. Health*. 2011. Vol. 27. N 2. P. 211–219.
23. Mohd Zain N., Low W. Y., Othman S. Impact of maternal marital status on birth outcomes among young Malaysian women: a prospective cohort study // *Asia Pac. J. Public Health*. 2015. Vol. 27. N 3. P. 335–347.
24. Watson L. F., Rayner J. A., King J., Jolley D. et al. Intracervical procedures and the risk of subsequent very preterm birth: a case-control study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012. Vol. 91. N 2. P. 204–210. 

Библиографическая ссылка:

Гондаренко А. С., Галина Т. В., Смирнова Т. В., Кузнецова О. А. и др. Шкала риска сверхранных преждевременных родов // *Доктор.Ру*. 2016. № 7 (124). С. 53–56.

Родоразрешение беременных с последствиями черепно-мозговой травмы

В. И. Краснополянский¹, В. А. Петрухин¹, К. Н. Ахвледиани¹, А. А. Волынкин^{1, 2}, П. Н. Власов^{1, 2}

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

Цель исследования: изучить клинические синдромы при последствиях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у беременных и определить особенности выбора методов родоразрешения у них.

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 47 беременных в возрасте от 19 до 42 лет с ЧМТ в анамнезе, родоразрешенных в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» в 2013–2015 гг. Наряду с акушером-гинекологом пациенток наблюдали смежные специалисты (неврологи, офтальмологи и др.), которые проводили оценку динамики и выраженности клинических проявлений последствий ЧМТ.

Результаты. Выявлены стойкие последствия функционального характера после сотрясения головного мозга (СГМ) и органического генеза после ушиба головного мозга (УГМ). Через естественные родовые пути без ограничения потуг после СГМ были родоразрешены 76,2% женщин, после УГМ — 38,5%. У остальных женщин применяли методы с ограничением или исключением потуг, при этом тактика родоразрешения таких пациенток в 25,5% наблюдений была обусловлена акушерскими показаниями, в 8,5% — офтальмологическими и в 17% — непосредственно последствиями тяжелой ЧМТ ($p = 0,008$): в 10,6% — травматологическими ($p = 0,124$) и офтальмологическими ($p = 0,213$) показаниями как последствиями сочетанной ЧМТ и лишь в 6,4% случаев — неврологическими нарушениями ($p = 0,124$).

Заключение. Ведение беременных с ЧМТ в анамнезе должно предусматривать возможность мультидисциплинарного обследования с целью выявления вероятных посттравматических изменений, существенно влияющих на выбор метода родоразрешения, что определяет особенности их маршрутизации.

Ключевые слова: женщины, последствия черепно-мозговой травмы, беременность, роды, методы родоразрешения.

Specific Approaches to Delivery in Women with Sequelae of Head Injury

V. I. Krasnopolsky¹, V. A. Petrukhin¹, K. N. Akhvediani¹, A. A. Volynkin^{1, 2}, P. N. Vlasov^{1, 2}

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

² A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To evaluate clinical syndromes in pregnant women with sequelae of head injury (HI) and specific approaches to choosing methods of delivery in this patient population.

Study Design: This was an open-label, prospective study with a collection of history data and clinical multidisciplinary examination.

Materials and Methods: The study included 47 pregnant women, aged 19 to 42, with a history of HI who gave birth at the State Budget-Funded Healthcare Institution of Moscow Region Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology between 2013 and 2015. Examination included a gynecologic and obstetric examination and consultations of other specialists who assessed the changes in clinical sequelae of HI and their intensity.

Study Results: The study demonstrated persisting functional sequelae in patients with a history of brain concussion and organic sequelae in patients with a history of brain contusion. Among women with a history of brain concussion and those with a history of brain contusion, 76.2% and 38.5% of patients, respectively, had an unassisted vaginal delivery. In other cases, assisted vaginal delivery was performed using techniques to reduce or avoid pushing efforts. In women with sequelae of HI, the mode of delivery was chosen with consideration of obstetric indications (in 25.5% of cases), traumatic and ophthalmologic sequelae of severe HI associated with other injuries (in 10.6% of cases), and neurological disturbances (only in 6.4% of cases).

Conclusion: All women with a history of HI must undergo a multidisciplinary examination. This will help identify possible post-traumatic changes that have a significant influence on the choice of delivery method.

Keywords: sequelae of head injury, pregnant women, delivery methods.

Беременность — особый период в жизни женщины, требующий повышенного внимания из-за коморбидности с различными экстрагенитальными заболеваниями, частота которых остается достаточно высокой (40–60%), причем в 42,7% наблюдений они впервые диагностируются во время гестации [7, 9].

Отдельную проблему представляют неврологические нарушения у женщин, так как заболевания нервной системы, в том числе при последствиях ЧМТ, оказывают существенное

влияние на репродуктивное здоровье и играют значимую роль в развитии акушерских и перинатальных заболеваний [8, 10, 11, 13].

Публикации последних лет свидетельствуют о повышении травматизма среди населения, причинами которого являются урбанизация общества со все бóльшим внедрением механизации, увеличение количества автомобилей, обострение криминальной ситуации, военные конфликты и нарастающие социально-экономической напряженности в обществе.

Ахвледиани Кетино Нодариевна — к. м. н., старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: laktoniia@mail.ru

Власов Павел Николаевич — профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; невролог-консультант ГБУЗ МО МОНИИАГ, д. м. н., профессор. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: Vpn_neuro@mail.ru

Волынкин Александр Александрович — аспирант кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России; невролог-консультант ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: doctor_nevrolg@bk.ru

Краснополянский Владислав Иванович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: laktoniia@mail.ru

Петрухин Василий Алексеевич — д. м. н., профессор, руководитель акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а. E-mail: laktoniia@mail.ru

По данным ВОЗ, ЧМТ составляют до 60% от всех видов травм и ежегодно их число возрастает не менее чем на 2% [6]. Инвалидизация пациентов после ЧМТ достигает 40–60%, экономический ущерб при этом тем более значителен, что чаще всего поражаются лица молодого трудоспособного возраста [1, 4]. После ЧМТ в 50–90% случаев у пострадавших сохраняются либо формируются и прогрессируют неврологические синдромы [8], выявление и учет которых важны для определения акушерской тактики во время беременности и родов.

Рутинная недооценка возможных последствий ЧМТ и отсутствие единой тактики ведения таких пострадавших в остром периоде травмы в совокупности приводят к достаточно высокой (до 10–20%) степени их инвалидизации в более отдаленные сроки, причем негативное влияние могут оказывать даже легкие ЧМТ [3, 12]. Сочетание спектра клинических проявлений последствий ЧМТ с акушерскими осложнениями может стать причиной затруднений в выборе тактики ведения беременности и метода родоразрешения. По данным Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (ГБУЗ МО МОНИАГ), частота последствий ЧМТ у беременных достигает 9,3%, что указывает на актуальность проблемы [2].

Настоящее открытое проспективное исследование ставило **целью** изучить клинические проявления последствий ЧМТ у беременных и определить особенности выбора метода родоразрешения при ЧМТ в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен клинико-анамнестический анализ с участием 47 беременных в возрасте 19–42 лет, имевших ЧМТ в анамнезе и родоразрешенных в акушерском физиологическом отделении ГБУЗ МО МОНИАГ (директор МОНИАГ — академик РАН, профессор В. И. Краснопольский; руководитель отделения — профессор В. А. Петрухин) в период 2013–2015 гг.

Критерии включения пациенток в исследование: документально подтвержденные ЧМТ в анамнезе; возраст старше 18 лет; наличие информированного согласия.

Критерии исключения: тяжелое соматическое заболевание или текущий церебральный процесс сосудистого, нейродегенеративного, опухолевого генеза; отзыв информированного согласия.

Всем беременным было выполнено комплексное динамическое обследование, предусмотренное клиническими протоколами, проведены обязательные консультации невролога, окулиста и, при необходимости, ортопеда-травматолога и нейрохирурга. В процессе обследования тщательно изучали представленные медицинские документы (выписки из стационаров, амбулаторные карты, результаты ранее проведенных дополнительных обследований), оценивали длительность, динамику и выраженность клинических проявлений последствий сочетанных и изолированных ЧМТ с учетом планировавшегося метода родоразрешения.

Показатели регистрировали в формализованной карте. Базу данных обрабатывали с помощью пакета стандартных методов статистики в программе Statistica 6.0 для Windows. Результаты описательной статистики представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), абсолютных значений и процентного соотношения величин. При ненормальном распределении выборки для определения статистически значимых различий между группами использовали непараметрический ранговый критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Беременные были стратифицированы на две группы в зависимости от ранее полученной ЧМТ: *первую группу* составили женщины с последствиями сотрясения головного мозга (СГМ, $n = 21$) *вторую* — с последствиями ушиба головного мозга (УГМ, $n = 26$). В двух случаях СГМ произошло на ранних сроках беременности. Характеристика групп представлена в *таблице 1*.

При изучении последствий ЧМТ выявлено, что среди пациенток с последствиями УГМ чаще ($p = 0,021$), чем у женщин с последствиями СГМ, имело место поражение других органов и систем (см. *табл. 1*). Данные, представленные в *таблице 2*, свидетельствуют, что сочетанные ЧМТ всегда сопровождаются скелетной травмой, что в совокупности с другими повреждениями составило основной вид сочетанных ЧМТ, наблюдавшийся у большинства беременных после УГМ ($p = 0,021$).

При анализе клинических проявлений последствий ЧМТ был выявлен ряд синдромов (*табл. 3*).

У беременных после СГМ (первая группа) достоверно чаще ($p = 0,028$) имелось паническое расстройство, развившееся после ЧМТ, которое протекало в виде панических атак с преимущественными гипервентиляционными проявлениями.

Таблица 1

Характеристика групп исследования (n = 47)

Критерии	Группа 1 — СГМ (n = 21)	Группа 2 — УГМ (n = 26)
Численность группы и удельный вес в общей выборке, n (%)	21 (44,7)	26 (55,3)
Средний возраст ($M \pm SD$), лет	31,4 \pm 6,3	31,9 \pm 6,3
Средняя длительность периода после ЧМТ ($M \pm SD$), лет	9,4 \pm 5,4	8,8 \pm 4,7
Закрытая ЧМТ, n (%)	21 (100,0)	19 (73,1)
Открытая ЧМТ, n (%)	—	7 (27,0)
Изолированная ЧМТ, n (%)	18 (85,7)	14 (53,8)
Сочетанная ЧМТ, n (%)	3 (14,3)	12 (46,2)*
Повторные ЧМТ, n (%)	6 (28,6)	3 (11,5)

* $P = 0,021$.

Примечания.

1. $M \pm SD$ — среднее значение и стандартное отклонение.

2. Здесь и в последующих таблицах: СГМ — сотрясение головного мозга; УГМ — ушиб головного мозга; ЧМТ — черепно-мозговая травма.

Таблица 2

Частота сочетанных черепно-мозговых травм

Характер травмы	Группа 1 — СГМ (n = 21)		Группа 2 — УГМ (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
ЧМТ + скелетная	2	9,5	5	19,2
ЧМТ + торакальная + скелетная	—	—	1	3,8
ЧМТ + абдоминальная + скелетная	1	4,8	4	15,4
ЧМТ + абдоминальная + торакальная + скелетная	—	—	2	7,7

Посттравматические головные боли также преобладали у беременных первой группы ($p = 0,030$), они были представлены смешанным вариантом, головными болями напряжения, мигреноподобными, ликвородинамическими, цервикогенными видами. Особенностью посттравматических мигреноподобных цефалгий было уменьшение их частоты и/или интенсивности (в первой группе у 2 женщин (9,5%), во второй — у 4 (15,4%)) по мере прогрессирования беременности.

Когнитивный дефицит, развившийся после ЧМТ, достоверно чаще ($p = 0,047$) наблюдавшийся у беременных после тяжелых ЧМТ (вторая группа), достигал уровня умеренного когнитивного расстройства.

Симптомы пирамидной недостаточности были выявлены только при последствиях тяжелых ЧМТ ($p = 0,02$).

Таблица 3

Клинические проявления последствий перенесенной черепно-мозговой травмы

Клинический синдром	Группа 1 — СГМ (n = 21)		Группа 2 — УГМ (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Синдром вегетативной дисфункции	15	71,4	18	69,2
Паническое расстройство	7	33,3	2	7,7*
Тревожный синдром	9	42,8	16	61,5
Депрессивный синдром	2	9,5	5	19,2
Астенический синдром	4	19,0	7	26,9
Диссомнический синдром	8	38,1	10	38,5
Посттравматическая цефалгия	17	81,0	12	46,2*
Когнитивные нарушения	2	9,5	6	23,1*
Афазии	—	—	3	11,5
Вестибуло-атактический синдром	—	—	1	3,8
Пирамидная недостаточность	—	—	6	23,1*
Экстрапирамидный синдром	—	—	1	3,8
Симптоматическая эпилепсия	1	4,8	3	11,5

* $P < 0,05$.

Характер и тяжесть травмы, выраженность того или иного неврологического синдрома, время, прошедшее с момента ЧМТ, а также общая динамика неврологических расстройств обусловили применение нескольких вариантов родоразрешения:

- через естественные родовые пути без ограничения потуг;
- с ограничением потуг (вакуум-экстракция, наложение акушерских щипцов);
- с исключением потуг (кесарево сечение — КС).

Родоразрешение через естественные родовые пути без ограничения потуг было проведено в первой группе у 76,2% пациенток и во второй — у 38,5%. У остальных женщин родоразрешение через естественные родовые пути проводили с ограничением потуг (чаще во второй группе, $p = 0,014$): с использованием вакуум-экстракции плода (в первой группе — 4,8%, во второй — 30,8%, $p = 0,026$) и путем наложения акушерских щипцов (3,8% во второй группе). Абдоминальное родоразрешение в первой группе выполнили у 19,0% пациенток, во второй — у 26,9%. Проведенный анализ показал, что тактика родоразрешения с ограничением или исключением потуг при последствиях ЧМТ у большинства пациенток (25,5%) была обусловлена акушерскими показаниями, у 8,5% — офтальмологическими и у 17% — непосредственно последствиями тяжелой ЧМТ ($p = 0,008$): в 10,6% наблюдений — другими, в частности травматологическими ($p = 0,124$) и офтальмологическими ($p = 0,213$), показаниями как последствиями тяжелой сочетанной ЧМТ и лишь у 6,4% пациенток — непосредственно неврологическими нарушениями ($p = 0,124$).

Структура показаний к методам родоразрешения с ограничением и исключением потуг представлена в таблице 4.

Родоразрешение одной пациентки (4,8%) с СГМ (первая группа) через естественные родовые пути с ограничением потуг проводили по офтальмологическим показаниям (миопия средней степени со сложным вариантом астигматизма).

КС в первой группе у 19,0% беременных было выполнено только по акушерским показаниям: рубцы на матке после ранее проведенного КС (14,3%) и наличие миомы матки (4,8%). В одном наблюдении (4,8%) имели место сочетанные показания (рубец на матке после ранее проведенного КС и миопия высокой степени).

Вакуум-экстракцию с целью ограничения потуг применяли у 30,8% пациенток с УГМ (вторая группа): по акушерским показаниям (слабость родовой деятельности) — у 11,5%, по неврологическим (посттравматические кистозно-глиозные

Таблица 4

Структура показаний к методам родоразрешения с ограничением и исключением потуг

Метод родоразрешения		Показания к методу родоразрешения	Группа 1 — СГМ (n = 5)		Группа 2 — УГМ (n = 16)	
			абс.	%	абс.	%
Через естественные родовые пути с ограничением потуг	вакуум-экстракция	акушерские	—	—	3	15,8
		неврологические	—	—	2 [#]	10,5
		офтальмологические	1	16,7	3	15,8
	акушерские щипцы	акушерские	—	—	1	5,3
Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения		акушерские	4	66,6*	4	21,0
		неврологические	—	—	1 [#]	5,3
		офтальмологические	1	16,7	2 [#]	10,5
		травматологические	—	—	3 [#]	15,8
Всего показаний			6	100,0	19	100,0

* $P < 0,05$.

Примечания.

1. Знаком ([#]) отмечены показания, связанные с последствиями ЧМТ.

2. Показаний к рассматриваемым методам больше, чем случаев их применения, так как для одного метода могло быть несколько показаний.

изменения головного мозга как последствия тяжелого УГМ и трепанации) — у 7,7% и по офтальмологическим (миопия) — у 11,5%. В одном наблюдении (3,8%) роды завершили путем наложения акушерских щипцов в связи с развившейся слабостью родовой деятельности.

КС было выполнено 26,9% пациенток после УГМ. Как и в первой группе, основными показаниями были акушерские: рубец на матке после ранее проведенного КС (11,5%) и острая гипоксия плода, развившаяся у одной больной в первом периоде родов (3,8%). Среди беременных с последствиями УГМ другими посттравматическими показаниями к проведению КС послужили травматологические (последствия сочетанной ЧМТ с повреждением костей тазового кольца) — у 11,5%, офтальмологические (последствия ЧМТ с посттравматической атрофией диска зрительного нерва и с витреохориоретинальной дистрофией) — по 3,8% в каждом случае, неврологические (синдром посттравматической внутричерепной гипертензии) — у 3,8%. В 11,5% наблюдений показания к КС были сочетанными.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают, что все беременные с ЧМТ в анамнезе наряду с динамическим наблюдением нуждаются в консультативных осмотрах (при необходимости — повторных/многократных) группы специалистов, так как у них имеются различные клинические проявления отдаленных последствий изолированной и сочетанной/комбинированной нейротравмы [10].

Согласно полученным данным, после СГМ через естественные родовые пути без ограничения потуг было родоразрешено абсолютное большинство (76,2%) пациенток, а после УГМ — лишь 38,5%. Эти показатели несколько ниже результатов исследования, ранее проведенного в Российской Федерации (83,7% и 54,5% соответственно) [5]. В то же время полученные нами данные о частоте КС после тяжелых ЧМТ (26,9%) существенно отличаются от результатов Н. Г. Кошелевой и В. Д. Рыжкова (2000) — 45,4% [5]. По нашему мнению, это является следствием расширения в настоящее время спектра щадящих методов ограничения потуг, позволяющих сохранить все положительные аспекты родов через естественные родовые пути как для здоровья матери, так и для новорожденного.

Следует отметить, что при последствиях СГМ выявленные нами показания к выполнению КС, как и у других исследова-

телей, были преимущественно акушерскими: по нашим данным — 19,0%, по данным Н. Г. Кошелевой и В. Д. Рыжкова (2000) — 16,1% [5].

Обращает на себя внимание тот факт, что среди показаний к КС неврологические отнюдь не лидируют, а преобладают те, что были сформулированы акушерами, травматологами и офтальмологами вследствие выявления нозологий, как не связанных с ЧМТ, так и являвшихся результатами перенесенной сочетанной травмы головного мозга — ЧМТ с повреждением глаза, переломом костей таза и т. д.

Установлено, что неврологическая симптоматика у беременных характеризуется различными посттравматическими синдромами: функциональными и стойкими органическими. Функциональные синдромы включали в себя посттравматические цефалгии (81,0%; $n = 17$) и паническое расстройство (33,3%; $n = 7$) и преобладали после СГМ; к числу стойких органических синдромов относились когнитивные нарушения, афазии, пирамидный и экстрапирамидный синдром и т. д. (см. табл. 3), и они суммарно преобладали после УГМ (42,5%; $n = 20$; $p = 0,0001$). Это согласуется с данными, представленными Н. В. Яичниковой (2006) [10].


Методы родоразрешения должны определяться индивидуально в результате многопланового междисциплинарного обследования с обязательным учетом длительности периода, прошедшего после травмы, индивидуальной оценки динамики и степени компенсации последствий ЧМТ как до беременности, так и во время нее. Родоразрешение беременных изучаемой когорты, представляющих высокую степень акушерского и перинатального риска, должно осуществляться в акушерских стационарах третьей А группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ ведения и родоразрешения 47 беременных с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) подтвердил необходимость обязательного мультидисциплинарного подхода к обследованию таких пациенток с участием невролога, окулиста, при необходимости — ортопеда-травматолога и нейрохирурга с целью выявления возможных посттравматических изменений, оказывающих существенное влияние на индивидуальный выбор метода родоразрешения, что возможно в специализированных учреждениях широкого профиля регионального (областного) уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаева К. Ф. Процесс накопления и распространения последствий травмы головы среди населения // Журн. неврологии и психиатрии. 2001. № 5. С. 46–48.
2. Власов П. Н., Антонок М. В., Орехова Н. В., Петрухин В. А. Структура сопутствующей неврологической патологии в акушерской клинике: Материалы V конгресса неврологов-эпилептологов ЮФО РФ. Волгоград, 2012. С. 14–15.
3. Жулев Н. М., Яковлев Н. А. Легкая черепно-мозговая травма и ее последствия: Учебное пособие. М., 2004. 128 с.
4. Карасева Т. А. Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдаленного периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 3. С. 121–124.
5. Кошелева Н. Г., Рыжков В. Д. Беременность и роды после перенесенной черепно-мозговой травмы // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 2000. № 2. С. 75–78.

6. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с.
7. Лозутова Л. С. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 544 с.
8. Рыжков В. Д. Женская неврология. СПб.: Нормедиздат, 2014. 101 с.
9. Шувалова М. П., Фролова О. Г., Гребенник Т. К., Ратушняк С. С. и др. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности / Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 104–110.
10. Яичникова Н. В. Последствия черепно-мозговой травмы и беременность: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2006. 23 с.
11. Bell K. R., Pepping M. Women and traumatic brain injury // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2001. Vol. 12. N 1. P. 169–182.
12. Koliaas A. G., Guilfoyle M. R., Helmy A., Allanson J. et al. Traumatic brain injury in adults // Pract. Neurol. 2013. Vol. 13. N 4. P. 228–235.
13. Ripley D. L., Harrison-Felix C., Sendroy-Terrill M., Cusick C. P. et al. The impact of female reproductive function on outcomes after traumatic brain injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008. Vol. 89. N 6. P. 1090–1096. 

Библиографическая ссылка:

Краснопольский В. И., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Н., Волюнкин А. А. и др. Родоразрешение беременных с последствиями черепно-мозговой травмы // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 57–60.

Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет»¹ в Ярославской области

Д. Л. Гурьев¹, Е. М. Степанова¹, О. Е. Солоухина¹, Л. А. Синкевич¹, М. А. Мурадова¹, Ю. В. Ершова²

¹ Областной перинатальный центр, г. Ярославль

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: оценка результатов внедрения федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» в Ярославской области по итогам первого года его применения (2015 г.).

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материал и методы. Изучены 483 из 545 историй родов пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД), родоразрешенных в Ярославском областном перинатальном центре в 2015 г. Контрольная группа — 14 775 беременных без ГСД.

Статистическую обработку данных проводили с применением программы Statistica 6.1. При сравнении параметрических величин использовали критерии Стьюдента, непараметрических — χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты. На фоне ГСД у беременных статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались артериальная гипертензия, индуцированная беременностью (18,6%), инфекции мочевыводящих путей (7,7%), ожирение (38,7%), дистоция плечиков (1,7%), крупный плод (25,9%), кесарево сечение (28,0%), гипоксия плода в родах (6,2%); достоверно чаще имел место перевод новорожденного в отделение интенсивной терапии (8,1%) и реже отмечалась задержка роста плода (2,7%). Установлено, что перинатальная смертность при ГСД была в 1,8 раза выше, чем без него, прежде всего за счет мертворождаемости, составившей 12,96‰ и 6,39‰ соответственно.

При использовании для диагностики ГСД ремоделированных в протоколе критериев его частота в Ярославской области выросла в 2,9 раза — с 1,2% до 3,5%. Своевременное выявление беременных с ГСД обеспечило их адекватное антенатальное ведение и направление на родоразрешение в перинатальный центр — в 2015 г. 89,5% от общего числа беременных с ГСД в области было родоразрешено на третьем уровне.

Заключение. В результате внедрения протокола в регионе на 18,6% уменьшилась частота родов крупным плодом (с 14,5% до 11,8%; $p = 0,01$), в 2,3 раза снизилась частота дистоции плечиков (с 0,75% до 0,33%; $p = 0,001$); перинатальная смертность в категории крупных детей уменьшилась на 28,7% (с 3,03‰ до 2,16‰; $p = 0,30$), ранняя неонатальная смертность в этой категории достоверно упала на 45,4% (с 0,99‰ до 0,54‰; $p = 0,49$). Среди всех доношенных перинатальная смертность снизилась на 13,4% (с 2,92‰ до 2,53‰; $p = 0,14$).

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, крупный плод, перинатальная смертность.

Implementing Federal Clinical Protocol "Gestational Diabetes Mellitus"¹ in Yaroslavl Region

D. L. Guriev¹, E. M. Stepanova¹, O. E. Soloukhina¹, L. A. Sinkevich¹, M. A. Muradova¹, Yu. V. Ershova²

¹ Regional Perinatal Center, Yaroslavl

² Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To assess the results from the first year of implementation of the federal clinical protocol entitled "Gestational Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, and Postpartum Follow-Up" in Yaroslavl Region (2015 data).

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: The study included an evaluation of 483 out of 545 labor and delivery charts of patients with gestational diabetes mellitus (GDM) who gave birth at the Yaroslavl Regional Perinatal Center in 2015. The control group included 14 775 patients who did not have GDM. Statistical analyses of the study data were done using Statistica 6.1. Parametric and non-parametric data were compared using the Student's t-test and the chi-square test with Yates' correction, respectively.

Study Results: This study showed that GDM was significantly more often ($p < 0.05$) associated with pregnancy-induced hypertension (18.6%), urinary tract infections (7.7%), and obesity (38.7%) in women, as well as shoulder dystocia (1.7%), fetal macrosomia (25.9%), and fetal hypoxia during labor and delivery (6.2%). Also, women with GDM significantly more often ($p < 0.05$) underwent cesarean section (28%) and had their babies transferred to an intensive care unit (8.1%). However, the frequency of intrauterine growth restriction was lower (2.7%) in this patient population. The study showed that the perinatal mortality rate in diabetic pregnancies was 1.8-fold higher than in non-diabetic pregnancies, with stillbirth being the main contributor (12.96‰ and 6.39‰ in diabetic and non-diabetic pregnancies, respectively).

The Applying modified protocol criteria to diagnose GDM led to a 2.9-fold rise in the incidence of this condition in Yaroslavl Region (from 1.2% to 3.5%). Timely identification of GDM in pregnant women helped provide them with an appropriate antenatal follow-up and refer them to the Perinatal Centre for delivery care. In 2015, 89.5% of all pregnant women with GDM gave birth at a tertiary facility.

Conclusion: An implementation of this protocol in our region helped reduce the rate of fetal macrosomia by 18.6% and led to a 2.3-fold decrease in the rate of shoulder dystocia. In addition, the early neonatal mortality (ENM) of babies with high birth weight decreased by 28.7%, and the overall ENM of term babies dropped by 13.4%.

Keywords: gestational diabetes mellitus, fetal macrosomia, perinatal mortality.

Гурьев Дмитрий Львович — к. м. н., главный врач ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: d_guriev@mail.ru
(Окончание на с. 62.)

¹ Полное название: «Клинические рекомендации (протокол лечения) "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение"». — Примеч. ред.

Editor's comment: Full Protocol Title: "Clinical Guidelines (Treatment Protocol). Gestational Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, and Postpartum Follow-Up"

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются акушеры-гинекологи и эндокринологи, и представляет актуальную междисциплинарную проблему, далекую от окончательного решения [4, 5]. Это обусловлено как резким ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) в популяции, так и недостатками его диагностики [1]. В 2010 г. Международная ассоциация групп изучения диабета и беременности (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups — IADPSG) предложила новые критерии диагностики — 75-граммовый пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) для всех беременных в срок между 24 и 28 неделями гестации (при уровне глюкозы венозной плазмы натощак в ранние сроки беременности ниже 5,1 ммоль/л). Пороговыми значениями глюкозы венозной плазмы при проведении ПГТТ принято считать: натощак выше или равном 5,1 ммоль/л, через один час — выше или равном 10,0 ммоль/л, через 2 часа — выше или равном 8,5 ммоль/л.

При превышении хотя бы одного значения следует выставить диагноз ГСД. Эти рекомендации базируются на результатах мультицентрового исследования «Неблагоприятные исходы беременности, ассоциированные с гипергликемией» (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes — HAPO), проведенного с участием 23 316 беременных в 2000–2006 гг. При превышении пороговых значений глюкозы венозной плазмы и/или после нагрузки частота рождения крупного к сроку гестации плода увеличивается в 1,38 раза, неонатальной гипогликемии — в 1,08 раза, дистонии плечиков — в 1,18 раза, преэклампсии — в 1,21 раза [10]. Таким образом, строгий контроль уровня глюкозы венозной плазмы крайне важен для предупреждения состояний, существенно ухудшающих перинатальные исходы.

В Российской Федерации в декабре 2013 г. был утвержден федеральный клинический протокол «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (далее — «Гестационный сахарный диабет»), в основу которого были положены результаты исследования HAPO. В 2014 г. началось внедрение протокола в медицинских организациях Ярославской области, оказывающих стационарную помощь беременным. По итогам года около 30% всех беременных в регионе были обследованы на наличие ГСД. С начала 2015 г. клинический протокол был внедрен уже во всех амбулаторных учреждениях акушерско-гинекологического профиля региона, охват скринингом на ГСД беременных, завершивших беременность родами, достиг 93%.

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов внедрения федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области по итогам 2015 г.

Задачами исследования были:

- изучить распространенность ГСД в популяции беременных Ярославской области;
- оценить регионализацию акушерской помощи при ГСД;

- определить влияние ГСД на частоту рождения крупного плода и частоту дистонии плечиков;
- установить особенности течения беременности и родоразрешения при ГСД, а также влияние срока диагностики ГСД на частоту перинатальных осложнений;
- изучить влияние внедрения в практику протокола «Гестационный сахарный диабет» на перинатальную смертность среди доношенных и в категории крупных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были проанализированы 488 историй родов пациенток с ГСД, родоразрешенных в 2015 г. в Ярославском областном перинатальном центре, что составило 89,5% от общего количества беременных с ГСД в регионе (всего 545). Из исследования были исключены 5 наблюдений многоплодной беременности (двойни). Таким образом, его *основную группу* составили 483 женщины. В *контрольную группу* вошли 14 775 беременных без ГСД, которые завершили беременность одноплодными родами в акушерских стационарах области в 2015 г. Сведения о беременных основной группы приведены в *таблице 1*.

Следует отметить, что в 2015 г. в среднем по области у беременных, не имевших ГСД, частота мертворождения в анамнезе составила 0,65%, а частота рождения крупного плода при предыдущих родах — 6,7%.

Таблица 1

Характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом (n = 483)

Параметры характеристики	Значения
Средний возраст (M ± SD), лет	31,1 ± 5,2
10–90-й перцентиль	31,1 (25,9–36,3)
Паритет, n (%):	
• первые роды	178 (36,8)
• вторые роды	210 (43,5)
• третьи роды и более	95 (19,7)
Анамнез родоразрешения крупным плодом, n (%)	76 (15,7)
Анамнез мертворождения, n (%)	17 (3,5)
Срок родоразрешения (M ± SD), нед.	38,1 ± 2,7
Вагинальные роды, n (%)	348 (72,0)
В том числе:	
• программированные, n (%)	219 (62,9)
• спонтанные, n (%)	129 (37,1)
Кесарево сечение, n (%)	135 (28,0)
В том числе:	
• плановое, n (%)	83 (61,5)
• экстренное, n (%)	52 (38,5)

Примечание. В таблицах 1–3: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

Ершова Юлия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru

Мурадова Марина Андреевна — врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru

Синкевич Любовь Александровна — врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: lusinka-75@mail.ru

Солоухина Ольга Евгеньевна — врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru

Степанова Елена Михайловна — заведующая отделением патологии беременности ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: hscz2005@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 61.)

Статистическая обработка данных исследования проведена с применением программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). При сравнении изучавшихся параметров использовали критерии Стьюдента для параметрических величин и χ^2 с поправкой Йейтса для непараметрических. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 5 лет — с 2011 г., в июле которого начал функционировать областной перинатальный центр, до завершения внедрения скрининга на ГСД в 2015 г. — выявляемость этого заболевания в регионе выросла в 7 раз (с 0,5% в 2011 г. до 3,5% в 2015-м), при этом за период работы по федеральному протоколу «Гестационный сахарный диабет» частота выявления ГСД увеличилась в 2,9 раза (с 1,2% до 3,5%). Наиболее часто ГСД верифицировали при обследовании беременных в женских консультациях медицинских организаций, которые имеют в своей структуре акушерские стационары (в 5 из 10). Там его частота была в пределах 4,6–16,6%, составляя в среднем $9,13 \pm 3,89\%$.

В маломощных центральных районных больницах и женских консультациях медицинских организаций, не имеющих акушерского стационара, выявляемость ГСД при полном охвате беременных скринингом составила в среднем $0,63 \pm 0,46\%$ (от 0,12% до 1,31%). Причины столь большой (в 14,5 раза) разницы в частоте обнаружения ГСД сложно объяснить. В медицинской организации с частотой ГСД 16,6% беременные, вероятно, были недостаточно осведомлены о необходимости полного воздержания от пищи в течение 8–14 часов перед тестом (согласно клиническому протоколу «Гестационный сахарный диабет»), а в ряде учреждений с низкими показателями ГСД, возможно, не полностью соблюдалась методика исследования (в частности, уровень сахара определяли в капиллярной крови) и при проведении теста не все беременные соблюдали необходимые требования, такие как минимизация физической активности и воздержание от курения.

Динамика доли беременных с ГСД, родоразрешенных на третьем уровне, приведена на *рисунке 1*. По итогам 2011 г., когда в регионе начал функционировать областной перинатальный центр, она составляла всего 58,3% от общего количества таких беременных по области. В 2015 г. эта доля выросла на 31,2%, достигнув 89,5%. Такой динамики удалось добиться благодаря проведению мониторинга беременных в регионе, строгому контролю за маршрутизацией беременной, своевременной дородовой госпитализации, а также установлению различных тарифов на законченные случаи оказания стационарной помощи в системе ОМС, не допускающих повышенную оплату оказанной помощи при несоблюдении маршрутизации.

Как показано на *рисунке 2*, частота родов крупным плодом в Ярославской области с 2011 по 2013 г. имела отчетливую тенденцию к увеличению и в 2013 г. составила 14,5%, что являлось одним из самых высоких показателей в Центральном федеральном округе. В 2014 г., когда в регионе начал поэтапно внедряться федеральный клинический протокол «Гестационный сахарный диабет», частота родов крупным плодом, в сравнении с 2013 г., уменьшилась на 12,4%, а в 2015 г., когда все медицинские организации, осуществляющие антенатальное наблюдение, стали проводить скрининг на ГСД, доля крупных плодов снизилась еще на 7,1% от уровня 2014 г., достигнув значений 2011 г. Таким образом, общее уменьшение числа родов крупным плодом в регионе за время работы по клиническому протоколу

составило 18,6% ($p = 0,01$). Можно ожидать еще большего снижения этого показателя в 2016 г., с учетом родоразрешения в 2016-м значительной части беременных, у которых ГСД был выявлен в 2015 г.

Роды крупным плодом и ГСД ассоциируются с дистоцией плечиков. Проведенный анализ показал, что удельный вес дистоции плечиков (см. *рис. 2*) в регионе за 5 лет снизился в 3,6 раза, а за период работы по клиническому протоколу — в 2,3 раза (с 0,75% до 0,33%; $p = 0,001$). Такое снижение связано не только со своевременной диагностикой ГСД и профилактикой рождения крупного плода, но и с изменением подходов к родоразрешению беременных с ГСД и крупным плодом, которые мы используем в перинатальном центре, опираясь на рекомендации Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists — RCOG) [11]. При предполагаемой массе тела плода более 4500 г у беременной с ГСД мы считаем предпочтительным абдоминальное родоразрешение в сроке не позднее 39 недель.

Особенности течения и исходы гестационного процесса у пациенток с ГСД, родоразрешенных в областном перинатальном центре в 2015 г., и у беременных без ГСД приведены в *таблице 2*. На фоне ГСД достоверно чаще, чем у беременных без ГСД ($p < 0,05$), встречались такие состояния, как артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, инфекции мочевыводящих путей, ожирение и дистоция плечиков, и достоверно реже — задержка роста плода.

Среди исходов беременности и осложнений родов при ГСД чаще ($p = 0,001$) отмечены роды крупным плодом, гипоксия плода, а также чаще имел место перевод новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии. В среднем масса тела новорожденного ($M \pm SD$) при ГСД у матери составляла 3567 ± 660 г, а при отсутствии ГСД — 3472 ± 859 г, что достоверно не различалось.

Частота кесарева сечения при ГСД в 2,1 раза превышала таковую у беременных без ГСД, что было связано с элективным выбором абдоминального родоразрешения при крупном плоде, частота которого при ГСД была в 2,2 раза выше. Эта особенность тактики ведения беременных с ГСД и ГСД

Рис. 1. Динамика доли беременных с гестационным сахарным диабетом, родоразрешенных на третьем уровне, %

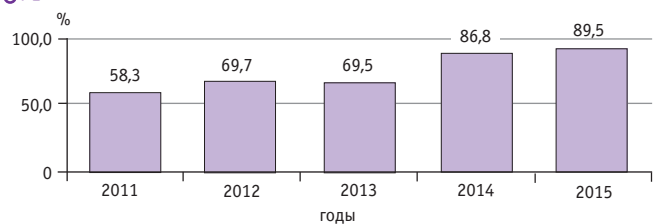
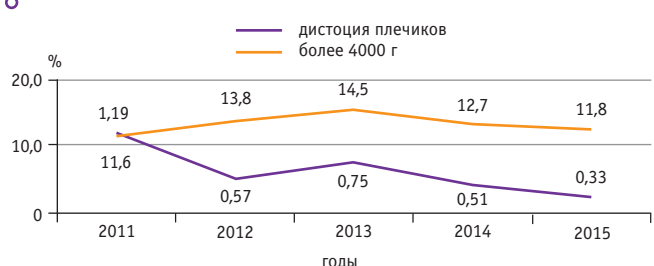


Рис. 2. Частота родов крупным плодом и дистоции плечиков, %



отмечена в ряде исследований [11, 12]. Следует указать, что при ГСД кесарево сечение выполняли в плановом порядке у 61,5% женщин (у 83 беременных из 135). По достижении 39 недель, а в ряде случаев и раньше, в соответствии с клиническим протоколом планируется родоразрешение беременных и начинается подготовка родовых путей. Из 244 беременных с программированными родами 25 женщинам (10,2%) потребовалось выполнить экстренное кесарево сечение в процессе подготовки к родам или в период родового акта, а 219 (89,8%) родоразрешились консервативно.

Структура показаний к экстренному оперативному родоразрешению у 25 пациенток с программированными родами выглядит следующим образом: упорные аномалии родовой деятельности — 32,0%; неэффективность родовозбуждения — 24,0%; клинически узкий таз — 20,0%; дистресс плода — 16,0%; преждевременная отслойка плаценты — 8,0%.

Перинатальная смертность в группе с ГСД была в 1,8 раза выше, чем без него (14,81‰ против 8,19‰). Это отличие обусловлено прежде всего тем, что мертворождаемость при ГСД была в 2 раза выше (12,96‰ против 6,39‰). В меньшей степени группы различались по показателю ранней неонатальной смертности (1,88‰ при ГСД и 1,80‰ без него).

Диагноз ГСД у 39 беременных (8,1%) был выставлен в первом триместре беременности, у 157 (32,5%) — во втором и у 287 (59,4%) — в третьем. У 311 беременных (64,4%) диагноз поставлен после проведения ПГТТ, у 161 (33,3%) — по уровню глюкозы венозной плазмы натощак и у 11 (2,3%) — по уровню гликированного гемоглобина (диагноз выставлен эндокринологами). Течение и исходы беременности в зависимости от срока выявления ГСД приведены в *таблице 3*.

Как видно из таблицы, у беременных с поздним выявлением ГСД достоверно чаще отмечены роды крупным плодом и реже — задержка роста плода. Артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, достоверно реже встречалась при выявлении ГСД в первом триместре в сравнении с выявлением ГСД во втором и третьем триместрах. Статистически значимых различий по остальным исследуемым признакам между беременными с различными сроками диагностики ГСД не обнаружено, возможно, из-за небольшого количества пациенток с рано выявленным ГСД.

Масса тела новорожденного ($M \pm SD$) при верификации ГСД в третьем триместре (3715 ± 544 г) была достоверно выше, чем в случаях, когда диабет был диагностирован в первом (3165 ± 1062 г; $p = 0,01$) или во втором (3396 ± 731 г; $p = 0,04$) триместре. Достоверной разницы между массой

Таблица 2

Особенности течения и исходов беременности при гестационном сахарном диабете

Параметры сравнения	Беременные с ГСД (n = 483)		Беременные без ГСД (n = 14 775)		Отношение шансов	P
	абс.	%	абс.	%		
Артериальная гипертензия без протеинурии	90	18,6	576	3,9	4,83–8,27	0,001
Преэклампсия	13	2,7	251	1,7	0,84–3,09	> 0,05
Инфекция мочевыводящих путей	37	7,7	44	0,3	5,04–24,08	0,001
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	187	38,7	1167	7,9	6,76–10,33	0,001
Внутриутробная задержка роста плода	13	2,7	1226	8,3	0,15–0,56	0,001
Кесарево сечение	135	28,0	1995	13,5	–	0,001
Недонашивание	40	8,3	918	6,2	0,76–2,42	> 0,05
Крупный плод	125	25,9	1618	11,0	2,29–3,52	0,001
Дистоция плечиков	8	1,7	41	0,3	2,61–13,51	0,002
Гипоксия плода (рН < 7,2)	30	6,2	174*	2,4	1,44–3,47	0,001
Перевод в ОРИТН	39	8,1	606	4,1	1,43–3,05	0,001

* По данным стационаров, где выполняется исследование рН.

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Таблица 3

Зависимость течения и исходов беременности от срока выявления гестационного сахарного диабета (n = 483)

Параметры сравнения	Триместры						P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
	I (n = 39)		II (n = 157)		III (n = 287)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Артериальная гипертензия, индуцированная беременностью	1	2,6	31	19,7	58	20,2	0,02	0,01	> 0,05
Преэклампсия	1	2,6	5	3,2	7	2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Фетопатия	1	2,6	14	8,9	36	12,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дистоция плечиков	0	0	0	0	8	2,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Кесарево сечение	6	15,4	37	23,6	92	32,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Крупный плод	5	12,8	26	16,6	94	32,8	> 0,05	0,03	0,002
Задержка роста плода	2	5,1	9	5,7	2	0,7	> 0,05	> 0,05	0,02
Гипоксия плода (рН < 7,2)	0	0	8	5,1	22	7,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05

тела новорожденных при диагностике СД во втором и первом триместрах не отмечено.

Перинатальная смертность у беременных с ГСД, выявленным в первом триместре (76,9‰), была в 4 раза выше, чем при его диагностике во втором триместре (19,1‰), и в 5,5 раза выше, чем в третьем (13,9‰). В абсолютных цифрах случаи перинатальных потерь по триместрам распределились следующим образом: в первом триместре — 3 (все случаи антенатальной гибели); во втором — 3 (1 случай интранатальной гибели и 2 — антенатальной); в третьем — 4 (2 случая ранней неонатальной гибели и 2 — антенатальной). Следует отметить, что после внедрения скрининга на ГСД в регионе перинатальная смертность среди доношенных снизилась на 13,4% (с 2,92‰ до 2,53‰; $p = 0,14$), а перинатальная смертность в категории новорожденных с массой тела более 4000 г — на 28,7% (с 3,03‰ до 2,16‰; $p = 0,30$). При этом мертворождаемость в категории доношенных упала всего на 9,3% (с 2,04‰ до 1,85‰; $p = 0,92$), в то время как ранняя неонатальная смертность в этой же категории — на 21,8% (с 0,87‰ до 0,68‰; $p = 0,67$). У новорожденных с массой тела более 4000 г мертворождаемость снизилась более значимо, чем в категории доношенных, — на 21,8% (с 2,06‰ до 1,61‰; $p = 0,75$), но еще существенней снизилась среди крупных новорожденных ранняя неонатальная смертность — на 45,4% (с 0,99‰ до 0,54‰; $p = 0,49$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ГСД в различных регионах мира существенно различается. Так, по данным Н. King, в южных районах Индии и на Тайване частота ГСД составляет всего 0,6%, тогда как среди азиатского населения Австралии и индейцев племени зуни в США она достигает 15% [9]. За последние годы в России и ее отдельных регионах отмечается рост заболеваемости СД беременных. Так, в Приморском крае за 2005–2010 гг. частота этой патологии выросла в 2 раза, что полностью соответствовало общероссийским тенденциям [4]. В экономически развитых странах также регистрируется рост заболеваемости ГСД. В австралийской популяции при использовании критериев IADPSG его частота выросла с 9,6% до 13,0% [3]. По данным Канадской ассоциации диабета, частота ГСД после организации скрининга по критериям IADPSG в узкой популяции беременных увеличилась в 3,6 раза [7]. По мнению R. K. Feldman и соавт., проведение скрининга на ГСД по критериям IADPSG в сравнении со скринингом, рекомендуемым Американским колледжем акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG), — двухэтапным тестом с 50 и 100 г глюкозы — увеличивает частоту выявления ГСД с 17% до 27% [8]. При этом частота рождения крупного плода не изменяется (10% при проведении двухэтапного теста, рекомендуемого ACOG, и 9% при проведении теста по критериям IADPSG), но увеличивается частота первичного кесарева сечения (с 16% при диагностике по двухэтапному тесту ACOG до 20% при диагностике по критериям IADPSG).

В настоящее время в большинстве экономически развитых стран мира актуальной является проблема роста частоты рождения крупного плода. Так, в Дании за последние 10 лет частота новорожденных с массой тела более 4000 г выросла на 19,8% (с 16,7% до 20%), а в США за аналогичный период доля крупных новорожденных возросла на 23% [6]. Безусловно, такой рост можно объяснить нарастанием частоты ГСД в популяции беременных этих стран, что приводит к повышению негативного влияния нарушенного обмена глю-

козы на массу тела новорожденного, поскольку роль генетических факторов, определяющих вес плода при рождении, не превышает 25% [6].

Одним из осложнений родов крупным плодом является дистоссия его плечевого пояса. В общей популяции беременных этот риск составляет 0,6%, а при ГСД — 2,8–5,6% [3]. По нашим данным, частота плечевой дистосии при ГСД в 5,7 раза выше, чем без ГСД (1,7% против 0,3%); по данным исследования НАРО, риск дистосии плечиков при наличии ГСД возрастает всего в 1,18 раза [10], а по данным RCOG — в 2–4 раза [11]. При этом, по мнению экспертов RCOG, фактором, снижающим этот риск, может быть индукция родов или elective абдоминальное родоразрешение при предполагаемой массе тела плода более 4500 г. Для предотвращения одного случая серьезных осложнений дистосии, таких, например, как парез Дюшена — Эрба, потребуются выполнить 443 операции кесарева сечения у беременных с ГСД, тогда как при массе тела плода более 4500 г и отсутствии ГСД — 3695 абдоминальных родоразрешений [11]. В своей практике при выборе срока и способа родоразрешения у беременной с ГСД мы пользуемся данными рекомендациями, и это, наряду со своевременным выявлением диабета у беременных и профилактикой крупного плода, позволило снизить частоту фетальной дистосии в регионе за 5 лет в 3,6 раза — с 1,19% в 2011 г. до 0,33% в 2015-м.

По данным J. Yang и соавт. [12], Л. В. Кошель и соавт. [2], при наличии ГСД увеличивается частота неблагоприятных перинатальных исходов, прежде всего мертворождаемости и ранней неонатальной смерти, артериальной гипертензии беременной, преждевременных родов. Так, частота перинатальной смерти при наличии СД у матери в 3,1 раза выше в сравнении с таковой у беременных общей популяции. При этом в случае выявления ГСД в первом триместре перинатальная смертность выше, чем при его выявлении во втором и третьем триместрах [3, 12]. По нашим данным, перинатальная смертность при ГСД в 1,8 раза выше, чем без ГСД, а вот частота преждевременных родов при ГСД не имеет статистически значимых отличий от таковой в группе без ГСД (имеется лишь тенденция к увеличению частоты недонашивания при диабете). В целом, по данным, которые приводят Л. В. Кошель и соавт., частота преждевременных родов при ГСД составляет около 7%, что сопоставимо с нашими данными (8,28%).

Полученные в нашем исследовании результаты, указывающие на отсутствие статистически значимых различий по частоте преэклампсии у беременных с ГСД и без него, подтверждают работы S. Bodmer-Roy и соавт. [7]. Однако в более раннем исследовании Y. Yögev и соавт. продемонстрировано, что частота преэклампсии при ГСД напрямую зависит от уровня гликемии и ИМТ до беременности [13]. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о влиянии срока гестации, в котором был диагностирован ГСД, на частоту развития артериальной гипертензии, в том числе преэклампсии. По нашим данным, при выявлении ГСД в первом триместре частота артериальной гипертензии беременных была ниже в сравнении с беременными, у которых диабет был выявлен во втором или третьем триместре ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно). При выявлении ГСД в первом триместре у беременных реже отмечали крупный плод ($p = 0,03$) и была ниже масса тела новорожденных ($p = 0,01$) в сравнении с группой пациенток, у которых ГСД был выявлен в третьем триместре. При этом срок выявления ГСД не оказывал существенного влияния на другие гестационные осложнения и перинатальные исходы.

Нами продемонстрировано, что только в 36,8% случаев гестационный диабет диагностируется у первородящих, в то время как 63,2% — у повторнородящих. При этом частота мертворождения в анамнезе у беременных с ГСД в 5,4 раза выше, чем в группе беременных без ГСД (35,0‰ против 6,5‰), а частота рождения крупного плода в анамнезе у беременных с ГСД в 2,3 раза выше, чем у беременных без ГСД (15,7% против 6,7%). Эти результаты не противоречат данным, представленным В. А. Петрухиным и соавт. [3], J. Yang и соавт. [12], G. Visser [14]. Наличие в анамнезе эпизода мертворождения, предыдущие роды крупным плодом описаны в литературе как факторы риска развития ГСД [6, 14], и пациентки, имеющие эти признаки, а также, в соответствии с нашими данными, являющиеся повторнородящими, требуют наиболее пристального внимания и обязательного контроля уровня гликемии при последующей беременности.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С внедрением в практику федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» выявляемость диабе-

та беременных в Ярославской области возросла в 2,9 раза. Своевременная постановка диагноза позволяет не только адекватно вести беременность и роды у таких пациенток, но и обоснованно направлять их для родоразрешения в перинатальный центр, благодаря чему частота рождения детей с массой тела более 4000 г в регионе удалось снизить на 18,6% (с 14,5% до 11,8%; $p = 0,01$), частоту дистоции плечиков — в 2,3 раза (с 0,75% до 0,33%; $p = 0,001$), а перинатальную смертность в категории крупных новорожденных — уменьшить на 28,7% (с 3,03‰ до 2,16‰; $p = 0,30$), выведя ее на уровень ниже, чем в категории всех доношенных детей, в которой также произошло снижение этого показателя (на 13,4; с 2,92‰ до 2,53‰; $p = 0,14$).

Весьма интересными и актуальными являются вопросы, касающиеся осложнений ГСД со стороны плода (фетопатии, многоводия, нарушений плацентарного кровотока): вероятности развития этих осложнений в зависимости от срока выявления ГСД и проведения инсулинотерапии, а также их влияния на неонатальные исходы. Результаты такого исследования мы планируем опубликовать в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Сухих Г. Т., Филиппов О. С., Арбатская Н. Ю. и др. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение: Клин. рекомендации (протокол). М., 2014. 18 с. URL: <http://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2015/10/Gestatsionnyiy-Saharnyy-Diabet-11.pdf> (дата обращения — 01.08.2016).
2. Кошель Л. В., Рунихина Н. К., Коллегаева О. И., Есаян Р. М. Гестационный сахарный диабет: современные критерии диагностики (лекция для практикующих врачей) // *Consilium Medicum*. 2013. № 15 (6). С. 14–18.
3. Петрухин В. А., Бурмукулова Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет // *Арх. акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2014. № 1. С. 48–51.
4. Тулупова М. С., Чотчаева А. И., Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А. и др. Региональные особенности здоровья беременных женщин, проживающих в Карачаево-Черкесской Республике и Приморском крае // *Вестн. РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2012. № 6. С. 78–85.
5. Хамошина М. Б., Кайгородова Л. А., Минаева Л. А., Гайдай Л. А. Медико-социальные аспекты применения человеческих генно-инженерных инсулинов у беременных с сахарным диабетом (abstract № 379) // *Аллергия, иммунология и глобальная сеть: мат-лы VIII Международного конгресса по иммунореабилитации (Канны, Франция, 21–24 апреля 2002)*.
6. Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M. Chapter 15. Epidemiology of gestational diabetes mellitus // *Textbook of diabetes in pregnancy* / Eds M. Hod, L. Jovanovic, G. C. Di Renzo, A. De Leiva et al. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008. P. 118–132.
7. Bodmer-Roy S., Morin L., Cousineau J., Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 120. N 4. P. 746–752.
8. Feldman R. K., Tieu R. S., Yasumura L. Gestational diabetes screening: the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with carpenter-coustan screening // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. N 1. P. 10–17.
9. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age // *Diabetes Care*. 1998. N 21. Suppl. 2. P. B9–13.
10. Metzger B. E., Lowe L. P., Dyer A. R., Trimble E. R. et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. N 19. P. 1991–2002.
11. RCOG. Shoulder Dystocia. Green-top Guideline No. 42. 2nd ed. March 2012. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg42/> (дата обращения — 01.08.2016).
12. Yang J., Cummings E. A., O'Connell C., Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. N 3. Pt. 1. P. 644–650.
13. Yogev Y., Xenakis E. M., Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. N 5. P. 1655–1660.
14. Visser G. H. A., Evers I. M., Mello G. Management of the macrosomic fetus // *Textbook of diabetes in pregnancy* / Eds M. Hod, L. Jovanovic, G. C. Di Renzo, A. De Leiva et al. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008. P. 118–132. 

Библиографическая ссылка:

Гурьев Д. Л., Степанова Е. М., Солоухина О. Е., Синкевич Л. А. и др. Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области // *Доктор.Ру*. 2016. № 7 (124). С. 61–66.

Оценка плейотропных эффектов мелатонина при лечении инсомнии у мужчин с метаболическим синдромом, работающих посменно

И. С. Джериева, Н. И. Волкова

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: изучение эффективности и плейотропных свойств мелатонина замедленного высвобождения, используемого для коррекции инсомнии при посменной работе у мужчин с метаболическим синдромом (МС).

Дизайн: рандомизированное открытое контролируемое исследование.

Материалы и методы. Группа «А» — 26 мужчин (средний возраст — 44 года; ДИ: 41,6–46,4) с верифицированным МС, работающих посменно более 6 лет. Контроль — 23 практически здоровых мужчины того же возраста с работой в дневные часы.

Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы с определением степени ночного снижения (СНС) АД, циркадного индекса (ЦИ). Определяли уровни триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы в плазме крови, 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в моче, а также субъективную оценку качества ночного сна.

Лечение: нормализация режима сна, эналаприл, амлодипин, аторвастатин. Через 3 недели — рандомизация на подгруппы «А1» и «А2» с добавлением курса мелатонина замедленного высвобождения (12 недель) в «А1».

Результаты. В группе «А» 6-СОМТ ночью и в 4.00 был ниже ($p = 0,028$ и $0,014$), а днем — выше ($p < 0,001$), чем в контроле. В «А1» достигнута нормализация сна (22,5 балла; ДИ: 21,40–23,30), циркадности (СНС систолического АД = 14,17%; ДИ: 14,16–14,74, и ЦИ = 1,35; ДИ: 1,31–1,39), ТГ (1,52 ммоль/л; ДИ: 1,12–1,97), ХС ЛПВП (1,28 ммоль/л; ДИ: 1,18–2,07). Уменьшилась окружность талии ($p = 0,035$).

Заключение. Препарат мелатонина замедленного высвобождения — эффективный гипнотик с плейотропными свойствами (нормализация циркадности, уровня липидов, уменьшение ожирения).

Ключевые слова: мужчины, метаболический синдром, посменная работа, мелатонин, циркадианные ритмы.

Assessment of Pleiotropic Effects of Melatonin When Used for the Treatment of Insomnia in Men with Metabolic Syndrome Who Work in Shifts

I. S. Dzherieva, N. I. Volkova

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia

Study Objective: To evaluate the efficacy and pleiotropic effects of prolonged-release melatonin used to treat insomnia in men with metabolic syndrome who work in shifts.

Study Design: This was a randomized, open-label, controlled study.

Materials and Methods: Group A included 26 men (mean age, 44; CI: 41.6–46.4) with confirmed metabolic syndrome who had worked shifts for more than 6 years. The control group included 23 apparently healthy age-matched men who worked in the daytime.

Study procedures included blood pressure (BP) and electrocardiogram monitoring and measurement of the degree of night-time BP reduction and circadian index. Other study procedures included measurements of triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), plasma glucose, and urinary 6-sulphatoxymelatonin and a subjective assessment of night-sleep quality.

Treatment included getting back to a normal sleep schedule and taking enalapril, amlodipine, and atorvastatin. After week 3, patients were randomized to subgroups A1 and A2. In subgroup A1, patients additionally received a 12-week course of prolonged-release melatonin.

Study Results: In group A, 6-sulphatoxymelatonin levels measured at night and at 4 a.m. were lower ($p = 0,028$ and $0,014$, respectively) and those measured in the daytime were higher ($p < 0,001$) than in the control group. In subgroup A1, a normal sleep schedule was restored (22.5 points; CI: 21.40–23.30), circadian rhythms returned back to normal (night-time BP reduction 14.17%; CI: 14.16–14.74; circadian index 1.35; CI: 1.31–1.39), and TG (1.52 mmol/L; CI: 1.12–1.97) and HDL-C (1.28 mmol/L; CI: 1.18–2.07) also normalized. Waist circumference was reduced ($p = 0,035$).

Conclusion: Prolonged-release melatonin is an effective sleep medication that produces pleiotropic effects (restoration of normal circadian rhythms and lipid levels and obesity reduction).

Keywords: men, metabolic syndrome, shift work, melatonin, circadian rhythms.

К понятию посменной работы относят работу в ночные смены, вечерние смены и с ротацией смен [13]. Доказательства того, что посменная работа является не только причиной инсомнии, но и фактором риска развития метаболического синдрома (МС), получены D. De Vasquer и соавт. в ходе шестилетнего проспективного наблюдения за рабочими со сменным графиком трудовой деятельности [7]. Патофизиологические факторы, которые при посменной работе вызывают постоянную инсомнию и МС, активно изучаются [3, 12]. Связующим звеном между посменной

работой, инсомнией и МС является мелатонин. Существует гипотеза о разрушении циркадианных ритмов при сменном графике под влиянием освещения, моделирующего дневное. Фотоны искусственного света воздействуют на эпифиз и подавляют выработку мелатонина. Мелатонин является главным внутренним синхронизатором циркадианных ритмов и принимает активное участие в регуляции сна, сосудистого тонуса и процессов метаболизма. Учитывая данный факт, можно предположить, что нарушение секреции мелатонина — раннее и ключевое событие: вначале разви-

Волкова Наталья Ивановна — д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, проректор по научной работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. E-mail: n_i_volkova@mail.ru

Джериева Ирина Саркисовна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. E-mail: dgerieva@yandex.ru

вается расстройство синтеза мелатонина, далее нарушаются циркадианные ритмы, а потом манифестируют клинические проявления в виде нарушений сна и создаются предпосылки к развитию МС [2, 10].

Таким образом, существуют физиологически обусловленные доводы в пользу применения мелатонина для коррекции инсомнии при посменной работе. Вопрос заключается в том, реализуется ли влияние экзогенного мелатонина на циркадианные ритмы и метаболизм при использовании его как гипнотика [8]. В связи с этим **целью** работы было изучение эффективности и плейотропных свойств препарата мелатонина (Циркадин), используемого для коррекции инсомнии при посменной работе у мужчин с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Городского эндокринологического центра г. Ростова-на-Дону сотрудниками кафедры внутренних болезней № 3 Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России.

На первом этапе проводили сравнительный анализ суточной секреции мелатонина у мужчин со сменным (*группа «А»*) и дневным (*группа «С»*) графиками работы.

Оценка эффективности применения препарата экзогенного мелатонина замедленного высвобождения — Циркадина в коррекции инсомнии у мужчин с посменной работой и МС была проведена на втором этапе исследования. Через 3 недели испытуемые группы «А» методом случайного отбора (метод конвертов) были разделены на две равные подгруппы: «А1» и «А2». К терапии у пациентов *подгруппы «А1»* добавили экзогенный мелатонин замедленного высвобождения (Циркадин) в дозе 2 мг/сут, испытуемым *подгруппы «А2»* план лечения не изменили. Режим приема мелатонина (Циркадина): 2 мг (1 таблетка) не на пустой желудок за 20 минут до сна, примерно в одно и то же время (около 23.00). Перед работой в ночную смену препарат не применяли, т. е. существовал перерыв в его приеме в течение суток. Через 12 недель после назначения мелатонина (Циркадина) была проведена сравнительная оценка состояния участников двух подгрупп [11].

При этом всем участникам группы «А» на I этапе назначали антигипертензивную терапию с применением иАПФ (эналаприл) и блокаторов кальциевых каналов (амлодипин), гиполипидемическую терапию (аторвастатин). Кроме того, всем испытуемым были рекомендованы сон с 23.00 (при работе в дневную смену) и снижение калорийности пищи. Пациенты вели дневник, в котором отмечали уровень артериального давления (АД), калорийность питания, режим освещенности, время отхода ко сну.

Все мужчины давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Особенности суточной секреции мелатонина в группе «А» изучали у 26 мужчин в возрасте 40–59 лет, работавших в ночные смены более 6 лет и страдавших нарушениями сна и МС. Выбор когорты испытуемых осуществляли в ходе профилактических осмотров на промышленных предприятиях

г. Ростова-на-Дону и был обусловлен высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в указанной возрастной категории, резким нарушением секреции мелатонина при старении (после 60 лет) и слабой изученностью влияния эстрогенов на секрецию мелатонина [12].

Группа «С» (n = 23) послужила контрольной и была составлена из лиц, признанных при диспансеризации практически здоровыми и работавших только по дневному графику.

Критерии включения в группу «А»:

- стаж работы при сменном режиме труда свыше 6 лет;
- окружность талии ≥ 94 см;
- АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови $\leq 1,03$ ммоль/л;
- триглицериды в плазме крови $\geq 1,7$ ммоль/л;
- глюкоза в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки при проведении перорального глюкозотолерантного теста более 7,8 ммоль/л.

Критерии включения в группу «С»:

- работа только по дневному графику;
- окружность талии менее 94 см;
- АД менее 130/85 мм рт. ст.;
- ХС ЛПВП в плазме крови более 1,03 ммоль/л;
- триглицериды в плазме крови менее 1,7 ммоль/л;
- глюкоза в плазме крови натощак менее 5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки при проведении перорального глюкозотолерантного теста $\leq 7,8$ ммоль/л.

Критерии исключения для обеих групп:

- применение глюкокортикоидов, диуретиков, β -блокаторов более одного месяца перед исследованием;
- инсульт, инфаркт миокарда, онкологические заболевания в анамнезе;
- хроническая болезнь почек с нарушением азотовыделительной функции;
- хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса;
- клинически значимые гиперкортицизм, гипотиреоз;
- симптоматические артериальные гипертензии (АГ).

Клинические характеристики групп и подгрупп представлены в *таблицах 1 и 2*.

Все испытуемые были опрошены по специально разработанной анкете для сбора анамнеза и оценки нарушений режима освещенности и по анкете субъективной оценки качества ночного сна [4].

Все участники групп «А» и «С» прошли комплексное обследование, включавшее рутинные клинические и биохимические тесты, а также исследование уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче и суточное мониторирование АД и ЭКГ по Холтеру в течение 24 часов.

Методика исследования 6-COMT. Мелатонин, циркулирующий в крови, метаболизируется в печени. Вначале он подвергается 6-гидроксилированию, затем конъюгации с сульфатом, далее экскретируется с мочой. У человека основным метаболитом мелатонина является 6-COMT. Концентрация этого метаболита в плазме крови и моче отражает качественные и количественные аспекты секреции мелатонина [6].

О дневном уровне секреции мелатонина судили по концентрации 6-COMT в моче, собранной с 7.00 до 19.00, о ночном уровне — по концентрации 6-COMT в моче, собранной с 19.00 до 7.00. Суточную секрецию определяли по сумме ночной и дневной концентрации 6-COMT в моче. Пиковая секреция мелатонина в 3.00 соответствовала концентрации 6-COMT в моче, которую пациент собирал в 4.00 [6].

Клинические характеристики групп сравнения

Показатели	Группа «А» (n = 26)		Группа «С» (n = 23)		P
	среднее значение	95%-ный ДИ	среднее значение	95%-ный ДИ	
Возраст, лет	44,0	41,6–46,4	45,1	42,5–47,1	0,593
Индекс массы тела, кг/м ²	37,7	35,3–39,2	23,9	21,7–24,9	< 0,001
Окружность талии, см	117,8	110,1–125,4	90,0	88,7–91,5	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	153,2	147,8–158,6	120,0	116,6–123,4	< 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,8	93,7–98,6	74,1	70,0–80,3	< 0,001
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	6,1	5,7–6,7	5,0	4,9–5,2	0,003

Примечание. В таблице 1 и далее: АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Клиническая характеристика подгрупп сравнения, исходные данные

Показатели	Подгруппа «А1» (n = 13)		Подгруппа «А2» (n = 13)		P
	среднее значение	95%-ный ДИ	среднее значение	95%-ный ДИ	
Индекс массы тела, кг/м ²	37,70	33,50–39,60	36,60	33,10–38,90	0,871
Окружность талии, см	116,30	110,30–122,10	120,40	112,80–123,60	0,765
Систолическое АД, мм рт. ст.	157,70	151,40–164,60	149,70	144,50–158,60	0,678
Диастолическое АД, мм рт. ст.	96,00	93,31–98,80	95,60	92,91–98,60	0,787
Степень ночного снижения систолического АД, %	9,00	8,96–9,03	9,00	8,89–9,10	0,855
Степень ночного снижения диастолического АД, %	9,00	8,97–9,04	9,00	8,89–9,10	0,866
Циркадный индекс ЧСС	1,16	1,01–1,30	1,17	1,09–1,34	0,884
Триглицериды, ммоль/л	2,50	1,80–3,50	2,30	1,91–3,72	0,872
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04	0,94–1,28	1,03	0,93–1,31	0,764
Средний балл по шкале субъективной оценки качества ночного сна	17,50	15,20–19,11	17,25	15,20–19,20	0,877

Примечание. ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; в таблице 2 и далее: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Всех исследуемых просили соблюдать привычный ритм труда и отдыха, а также привычный световой режим в течение времени наблюдения. Испытуемые группы «А» проводили сбор мочи в те сутки, когда они не работали в ночную смену. В течение суток пациенты, введенные в исследование, собирали мочу в отдельные емкости: с 7.00 до 19.00 и с 19.00 до 7.00 следующего дня. Сбор мочи в 4.00 осуществлялся в ночь, следовавшую за сбором суточной мочи. Ночью пациенту рекомендовали не включать электрический свет и собирать анализы при сумеречном свете с целью исключить подавление продукции мелатонина ярким светом. Исследование проводили с ноября по декабрь — в месяцы, когда длительность светового дня минимальна для данной географической широты.

Для прямого количественного определения уровня мелатонина использовали набор 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit (BÜHLMANN, Швейцария).

Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводили с использованием аппарата «Cardiospy — холтеровская система ЭКГ», версия программного обеспечения — V4.04. RC13b (Labtech Ltd, Венгрия). Продолжительность мониторирования составляла 24 часа, интервалы при измерении АД и записи ЭКГ — 30 минут. Пациентам рекомендовали находиться в привычной для них обстановке, соблюдать обычный световой режим и время отхода ко сну. Мониторирование осуществляли в течение суток, свободных от ночных смен.

Программное обеспечение статистической обработки результатов исследования составляли системы статистического анализа данных Statistica versions 7.0, 8.0 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2007 и MedCalc version 7.4.2.0.

Статистическую обработку результатов выполняли с расчетом числа наблюдений (n), необходимого для получения достоверных средних и относительных величин:

$$n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2,$$

где t — критерий достоверности;

σ — среднее квадратичное отклонение;

Δ — доверительный интервал (предельная ошибка).

Выборочную совокупность проверяли на нормальность распределения согласно критерию Колмогорова — Смирнова. Для выборок с нормальным распределением использовали параметрический t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. В других случаях сравнение относительных величин с оценкой статистической значимости различий выполняли, используя критерий Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистические методы были выбраны с учетом возможности их применения для малых (n < 30) выборок [1]. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Для оценки эффективности лечения и в связи с уменьшением групп был применен критерий Уилкоксона. Для количественных признаков в сравниваем

мых группах оценивали средние арифметические и среднеквадратичные (стандартные) ошибки среднего с расчетом доверительного интервала (ДИ). Данные представлены в тексте как среднее значение и ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования установлено, что средняя суточная концентрация 6-COMT в группе «А» составила 59,1 нг/мл (95%-ный ДИ: 45,3–72,8) и не отличалась от аналогичного показателя в контроле (74,1 нг/мл; 95%-ный ДИ: 68,1–77,7; $p = 0,077$). В группе «А» дневная концентрация 6-COMT была значимо выше таковой в контроле, ночная — ниже (табл. 3). В обеих группах наблюдения зарегистрировано сохранение повышенного уровня 6-COMT в моче в 4.00 (см. табл. 3).

Однако уровень метаболита мелатонина в 4.00 был статистически значимо ниже в группе мужчин с МС и сменным характером труда ($p = 0,014$), т. е. имел место феномен снижения пикового выброса мелатонина в группе исследования. Для определения причинно-следственных отношений были оценены риски развития различных компонентов МС с расчетом отношения шансов (ОШ) и ДИ. Установлено, что снижение пиковой секреции мелатонина повышает риск развития абдоминального ожирения (ОШ = 1,80; 95%-ный ДИ: 0,8–3,7), АГ (ОШ = 1,68; 95%-ный ДИ: 0,8–3,7), гипертриглицеридемии (ОШ = 1,48; 95%-ный ДИ: 0,7–2,1) и к снижению ХС ЛПВП (ОШ = 1,78; 95%-ный ДИ: 0,9–2,6) при $p < 0,05$.

Нарушения сна были выявлены у всех испытуемых группы «А». Средний балл по шкале субъективной оценки качества ночного сна свидетельствовал о пограничной инсомнии (17 баллов; 95%-ный ДИ: 11–23) (см. табл. 2). Нарушения сна коррелировали с ночной и пиковой концентрацией мелатонина ($r = -0,47$ и $r = -0,41$ соответственно; в обоих случаях $p < 0,005$). При проведении множественного регрессионного анализа значение коэффициента множественной корреля-

ции (R) составило 0,4 с регрессионным В-коэффициентом на уровне $-0,413$ ($p < 0,05$) и F-критерием Фишера, равным 4,5, что можно расценить как ухудшение качества сна на фоне нарушенной секреции мелатонина.

После 12 недель лечения были получены и оценены следующие результаты.

В подгруппе принимавших мелатонин (Циркадин) («А1») отмечено улучшение сна у 12 из 13 участников, что подтвердилось повышением среднего балла по шкале субъективной оценки качества ночного сна с 17,50 до 22,50 (см. табл. 3, табл. 4). В подгруппе без применения мелатонина (Циркадина) («А2») к окончанию срока лечения улучшение качества сна отметили только трое участников. У этих пациентов средний балл по шкале субъективной оценки качества ночного сна повысился до 22,0, а в целом по подгруппе «А2» он составил 19,25, что свидетельствовало о сохранении пограничных нарушений сна.

В подгруппе «А1» наблюдали дополнительные эффекты действия препарата мелатонина (Циркадин). Первый эффект был связан с улучшением циркадианных показателей гемодинамики. Так, у этих испытуемых были достигнуты целевые значения АД и степени его ночного снижения как для систолического, так и для диастолического давления. Кроме этого, наблюдалось снижение ригидности циркадианного профиля сердечного ритма, о чем свидетельствовала положительная динамика циркадного индекса, определяемого как соотношение между средней дневной ЧСС и средней ночной ЧСС (см. табл. 3, 4). В противоположность этому, в подгруппе «А2» на фоне нормализации АД не было зарегистрировано достоверного снижения ночного АД и улучшения циркадного индекса (см. табл. 3, 4).

Вторым важным дополнительным эффектом добавления препарата мелатонина (Циркадин) к лечению пациентов явилось улучшение метаболических показателей. Так, в подгруппе «А1» уровень триглицеридов снизился до целевого

Таблица 3

Концентрация 6-сульфатоксимелатонина в моче в выделенных группах, нг/мл

Время определения, часы	Группа «А» (n = 26)		Группа «С» (n = 23)		P
	средняя концентрация 6-COMT	95%-ный ДИ	средняя концентрация 6-COMT	95%-ный ДИ	
7.00–19.00	10,20	7,30–13,11	3,90	2,91–5,12	< 0,001
19.00–7.00	23,61	16,90–31,10	31,61	30,21–31,92	0,028
4.00	25,30	17,81–32,81	38,60	32,31–45,10	0,014

Примечание. 6-COMT — 6-сульфатоксимелатонин.

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей гемодинамики и качества ночного сна при двух видах терапии

Показатели	Подгруппа «А1» (n = 13)		Подгруппа «А2» (n = 13)		P
	среднее значение	95%-ный ДИ	среднее значение	95%-ный ДИ	
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,70	126,50–130,90	135,00	130,20–139,80	0,035
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,70	72,10–78,30	83,90	81,10–86,70	0,017
Степень ночного снижения систолического АД, %	14,17	14,16–14,74	9,00	8,99–9,01	0,006
Степень ночного снижения диастолического АД, %	14,00	13,97–14,03	9,00	8,97–9,03	0,041
Циркадный индекс ЧСС	1,35	1,31–1,39	1,18	1,13–1,22	0,047
Средний балл по шкале субъективной оценки качества ночного сна	22,50	21,40–23,30	19,25	18,40–20,20	0,045

(1,52 ммоль/л; 95%-ный ДИ: 1,12–1,97), а ХС ЛПВП возрос до целевого (1,28 ммоль/л; 95%-ный ДИ: 1,18–2,07). В подгруппе «А2» уровень триглицеридов остался высоким (2,10 ммоль/л; 95%-ный ДИ: 1,86–2,54; $p = 0,037$ в сравнении с «А1»), а ХС ЛПВП — низким (1,10 ммоль/л; 95%-ный ДИ: 1,05–1,86; $p = 0,018$ в сравнении с «А1»). Интересная особенность выявлена при анализе веса и окружности талии пациентов: вес снизился в обеих подгруппах, но только в подгруппе «А1» наблюдали уменьшение окружности талии пациентов до 108,06 см (95%-ный ДИ: 98,3–110,7; $p = 0,035$ в сравнении с исходной).

При приеме мелатонина (Циркадин) в течение 12 недель было зафиксировано два нежелательных явления без достоверной связи с применением препарата. Первое из них состояло в подъеме температуры, появлении заложенности носа и головной боли. Диагностировано ОРЗ, которое разрешилось через 5 суток и не потребовало отмены препарата. Второе нежелательное явление заключалось в появлении мышечного спазма и боли в шее. Диагностирован миозит, разрешившийся через 6 суток и также не потребовавший отмены препарата.

Эффективность применения мелатонина (Циркадина) иллюстрирует *клинический случай*. Пациент М., работавший наладчиком оборудования, со стажем работы посменно 8 лет обратился по поводу подъемов АД, нарушения процессов запоминания. Из анамнеза выяснено, что в течение 5 лет отмечалось нарастание веса, появилась слабость. При осмотре: ИМТ — 33,8 кг/м², АД — 166/94 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные, дыхание везикулярное. Живот без особенностей. Периферических отеков нет. Выявлена инсомния (18 баллов по шкале субъективной оценки качества ночного сна), данных в пользу апноэ сна при анкетировании не обнаружено. Результаты суточного мониторинга АД: среднесуточное давление — 148/92 мм рт. ст., степень ночного снижения АД — 9%, циркадный индекс — 1,17. Биохимические показатели: триглицериды — 2,7 ммоль/л, ХС ЛПВП — 0,82 ммоль/л.

Были назначены низкокалорийная диета с ограничением жиров, режим дня с обязательным отходом ко сну в дни, свободные от ночных смен, не позже 23.00, физические нагрузки (до 10 000 шагов в сутки), амлодипин 10 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, мелатонин (Циркадин) 2 мг за 20 минут до сна (в 22.30).

Спустя 12 недель качество сна улучшилось: средний балл по шкале субъективной оценки увеличился до 24, что свидетельствовало об отсутствии инсомнии. Вес снизился: ИМТ — 29,8 кг/м². Нормализовались АД и показатели циркадности: при суточном мониторинге АД среднесуточное давление — 130/70 мм рт. ст., степень ночного снижения АД — 10%, циркадный индекс — 1,35; триглицериды — 1,6 ммоль/л; ХС ЛПВП — 1,1 ммоль/л. Таким образом, комплексная терапия вкупе с нормализацией образа жизни позволила своевременно скорректировать факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшим результатом нашей работы было выявление нивелирования физиологических различий между уровнями ночной и дневной секреции и уменьшения пиковой секреции мелатонина в 3 часа ночи, характерных для мужчин со сменным характером работы и МС. О секреции мелатонина при посменной работе существуют различные данные. Одни свидетельствуют о его повышении, другие о снижении [9, 12]. Последние публикации подтверждают, что нарушения

секреции мелатонина не столько количественные, сколько качественные (отсутствует его пиковый выброс) [16].

Именно процесс нарушения ритма секреции мелатонина важен для понимания патогенеза инсомнии и развития МС при посменной работе. Главная функция мелатонина заключается в синхронизации физиологических процессов организма человека с условиями окружающей среды, что осуществляется путем воздействия на метаболизм и гемодинамические показатели. Основной внешней синхронизатор циркадианной системы — свет — предотвращает секрецию мелатонина, и супрахиазмальные ядра активируют симпатическую систему, контролирующую утренний метаболизм. В это время плазменные уровни эпинефрина, норэпинефрина, глюкозы повышаются, что ведет и к росту АД, и к ускорению ЧСС. Кроме того, фотоэндокринная система увеличивает чувствительность тканей к инсулину в течение всего активного периода. В момент наступления темноты ингибирующее влияние света на супрахиазмальные ядра заканчивается и начинается активная выработка мелатонина. В это же время происходит блокирование симпатической нервной системы, контроль метаболизма переходит к парасимпатической системе [5].

Длительное воздействие искусственного освещения приводит к тому, что организм получает информацию, которая идет вразрез с собственными циркадианными ритмами. Данные процессы разрушают ритмичную смену активности симпатической и парасимпатической систем и способствуют развитию феномена «автономного конфуза», т. е. активации симпатической системы, в то время как все клеточные механизмы подготовлены к работе в условиях активности парасимпатической системы. Развивается симпатикотония, которая является причиной как нарушений сна, так и развития МС [12].

Другой причиной формирования МС может являться нарушение экспрессии генов времени. Молекулярные исследования последнего десятилетия выявили прямую связь между генами часов и регуляцией метаболизма, включая гомеостаз глюкозы, синтез липидов, адипогенез [10, 15]. Два основных гена циркадианной системы (*Clock*, *Bmal*) участвуют в дневной регуляции уровней глюкозы и триглицеридов, а ген *Bmal 1* регулирует синтез липидов и адипогенез [14].

Мелатонин вызывает ритмическую экспрессию генов часов в периферических органах через свои рецепторы. На сегодняшний день известны два вида мембранных рецепторов (M1 и M2) и ядерный рецептор NMRS [5]. Ядерный рецептор к мелатонину относится к семейству RORS — разновидности рецепторов, которые встречаются практически в любом органе и ткани. Существует мнение, что через эти рецепторы мелатонин способен вызывать экспрессию генов времени. Недавние эксперименты показали, что ритмическое воздействие мелатонина на культуру адипоцитов вызывает соответствующую ритмическую экспрессию генов часов (*Clock*, *Bmal*), т. е. мелатонин можно рассматривать как регулятор жизнедеятельности жировых клеток. Экспрессия этих генов обеспечивает также активацию генов, регулирующих гомеостаз глюкозы, активность адипоцитов, гепатоцитов, активатора ингибитора плазминогена и деятельность сердца и печени [13, 14].

В нашем исследовании мы нашли подтверждение этим данным. Так, было установлено, что снижение пиковой секреции мелатонина приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) увеличению риска развития абдоминального ожирения (в 2 раза), АГ (в 1,8 раза), гипертриглицеридемии (в 1,5 раза),

снижению уровня ХС ЛПВП (в 1,8 раза). И препарат мелатонина замедленного высвобождения (Циркадин), соответствующий естественному циркадианному ритму, не только способствует коррекции инсомнии, но и обладает дополнительными свойствами, подобными действию эндогенного мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы подходим к пониманию того, насколько важен нормальный ритм секреции мелатонина, который является гормональным посредником, передающим данные об изменениях окружающей среды внутренним органам, что и обеспечивает соответствие физиологических процессов организма време-

ни суток. Учитывая факты, изложенные в настоящей статье, можно объяснить выявленные плейотропные эффекты препарата мелатонина (Циркадин) механизмом замедленного высвобождения мелатонина, что моделирует физиологический ритм гормона и, вероятно, оказывает действие, схожее с действием эндогенного мелатонина [8, 10].

Осознавая пагубность нарушений освещенности и посменной работы в отношении формирования метаболического синдрома и обусловливаемого им последующего развития сердечно-сосудистых осложнений, следует расширить исследования по изучению влияния посменной работы на организм, а также плейотропных эффектов мелатонина с замедленным высвобождением (Циркадина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. М.: Практическая медицина, 2014. 287 с.
2. Джериева И. С., Волкова Н. И., Рапопорт С. И. Мелатонин как регулятор метаболических процессов // *Клин. медицина*. 2012. № 10. С. 27–30.
3. Джериева И. С., Волкова Н. И., Рапопорт С. И. Сменная работа как один из факторов риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2012. № 8 (2). С. 85–189.
4. Левин Я. И. Нарушения сна. Справочник по диагностике и лечению пожилых / Под ред. Л. И. Дворецкого, Л. Б. Лазебника. М.: Новая Волна, ОНИКС, 2000. С. 182–212.
5. Рапопорт С. И., Фролова В. А., Хетагурова Л. Г. Хронобиология и хрономедицина: Руководство. М.: МИА, 2012. 480 с.
6. Benloucif S., Burgess H. J., Klerman E. B., Lewy A. J. et al. Measuring melatonin in humans // *J. Clin. Sleep Med*. 2008. Vol. 4. N 1. P. 66–69.
7. De Bacquer D., Van Risseghem M., Clays E., Kittel F. et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study // *Int. J. Epidemiol*. 2009. Vol. 38. N 3. P. 848–854.
8. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V., Spence D. W. et al. Melatonin — a pleiotropic, orchestrating regulator molecule // *Prog. Neurobiol*. 2011. Vol. 93. N 3. P. 350–384.
9. Jensen H. I., Markvat J., Holst R., Thomsen T. D. et al. Shift work and quality of sleep: effect of working in designed dynamic light // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2016. Vol. 89. N 1. P. 49–61.
10. Kumar Jha. P., Challet E., Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015. N 418. Pt. 1. P. 74–88.
11. Lemoine P., Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia // *Expert Opin. Pharmacother*. 2012. Vol. 13. N 6. P. 895–905.
12. Leung M., Tranmer J., Hung E., Korsiak J. et al. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2016. Vol. 25. N 5. P. 830–838.
13. Lin Y. C., Chen M. H., Hsieh C. J., Chen P. C. Effect of rotating shift work on childbearing and birth weight: a study of women working in a semiconductor manufacturing factory // *World J. Pediatr*. 2011. Vol. 7. N 2. P. 129.
14. Mazzoccoli G., Paziienza V., Vinciguerra M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms // *Chronobiol. Int*. 2012. Vol. 29. N 3. P. 227–251.
15. McGinnis G. R., Young M. E. Circadian regulation of metabolic homeostasis: causes and consequences // *Nat. Sci. Sleep*. 2016. Vol. 8. P. 163–180.
16. Morris C. J., Aeschbach D., Scheer F. A. Circadian system, sleep and endocrinology // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012. Vol. 349. N 1. P. 91–104. ■

Библиографическая ссылка:

Джериева И. С., Волкова Н. И. Оценка плейотропных эффектов мелатонина при лечении инсомнии у мужчин с метаболическим синдромом, работающих посменно // *Доктор.Ру*. 2016. № 7 (124). С. 67–72.

Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы

И. А. Иловайская¹, Д. С. Михайлова¹, В. Ю. Зекцер²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

Цель обзора: обсудить влияние прогестерона и некоторых его синтетических аналогов на функционирование центральной нервной системы (ЦНС).

Основные положения. Среди нейростероидных эффектов эндогенного прогестерона выделяют седативный, анксиолитический, антиконвульсивный и анальгезирующий. Влияние прогестерона на головной мозг реализуется посредством активации специфических прогестероновых рецепторов, которые широко представлены в тканях ЦНС. Прогестерон способствует защите клеток ЦНС при физическом и химическом повреждении, в том числе при травме головного мозга. Кроме того, производные прогестерона (такие как аллопрегненолон, прегненолон) обладают самостоятельным протективным эффектом. Спектр воздействия на ЦНС синтетических прогестинов отличается от профиля эндогенного прогестерона, что может быть клинически значимым.

Заключение. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многообразии действия прогестерона на клетки головного мозга. Различия эффектов прогестерона и синтетических прогестинов в отношении ЦНС необходимо учитывать при выборе гестагенного компонента гормональной терапии.

Ключевые слова: прогестерон, аллопрегненолон, прогестины, центральная нервная система, нейростероиды.

Effects of Progesterone and its Analogs on the Functional Status of the Central Nervous System

I. A. Ilovayskaya¹, D. S. Mikhaylova¹, V. Yu. Zektser²

¹ M. F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: to discuss the effect of progesterone and some of its synthetic analogs on functioning of the central nervous system (CNS).

Key Points: Neurosteroid effects of the endogenous progesterone include sedative, anxiolytic, anticonvulsant and analgesic ones. The progesterone affects the brain by activating specific progesterone receptors that are widely distributed in CNS tissues. Progesterone protects CNS cells from physical and chemical damage, including brain trauma. Besides, progesterone derivatives (such as allopregnanolone and pregnenolone) have an intrinsic protective effect. Effects of synthetic progestins on the CNS differ from the profile of the endogenous progesterone, and this difference may be clinically significant.

Conclusion: Multiple experimental and clinical data indicate various effects of progesterone on brain cells. The fact that progesterone and synthetic progestins influence the CNS differently should be taken into account when choosing a gestagen component of hormonal therapy.

Keywords: progesterone, allopregnanolone, progestins, central nervous system, neurosteroids.

Половые стероиды играют важную роль в функционировании не только репродуктивной системы, но и ЦНС. Концентрации эстрогенов, тестостерона и прогестерона в ткани головного мозга выше, чем в крови и жировой ткани, что говорит о значимости влияния этих гормонов на ЦНС [9, 20, 26]. Половые стероиды, синтезируемые гонадами и надпочечниками, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в нервной ткани [13, 38]. Помимо этого, клетки ЦНС способны самостоятельно синтезировать половые гормоны из биохимических предшественников; они содержат необходимые ферменты, участвующие в метаболизме стероидных гормонов: нейроны — ароматазу и 5 α -редуктазу; астроциты 1-го типа — 3 α -гидроксистероиддегидрогеназу. Активность этих ферментов (соответственно, и активность стероидогенеза в клетках головного мозга) зависит от степени дифференцировки клеток нервной ткани и их функционального состояния [3, 23, 40].

Прогестерон — стероидный гормон, продуцируемый корой надпочечников у представителей обоих полов, а также желтым телом яичников у женщин репродуктивного возраста. Большое количество прогестерона производит плацента во время беременности: содержание прогестерона и его метаболитов в крови к концу III триместра беременности в 7–10 раз выше, чем в лютеиновую фазу менструального цикла [27].

Как и для всех половых стероидов, для прогестерона существуют специфические рецепторы в головном мозге. В ходе перинатального развития ядерные рецепторы прогестерона синтезируются допаминергическими клетками вентральной области покрышки, из которой развивается префронтальная кора головного мозга [39]. Экспрессия рецепторов прогестерона (А- и В-подтипов) наиболее активно осуществляется в гипофизе, гипоталамусе, миндалинах, гиппокампе, коре больших полушарий головного мозга, обонятельных луковицах и мозжечке [33]. Эффекты прогестерона в ЦНС реализуются посредством активации ядерных и мембранных

Зекцер Вита Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела метаболического синдрома Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: zektservita@mail.ru

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Михайлова Дарья Сергеевна — врач-эндокринолог ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

рецепторов стероидных гормонов, а его метаболитов — при взаимодействии с нейротрансмиттерными рецепторами, ГАМК-рецепторами, а также с помощью мембранного компонента прогестеронового рецептора (progesterone receptor membrane component 1) [26, 31, 34].

В отличие от эстрогенов, прогестерон давно известен как ингибитор мозговой активности. Еще в 1954 г. было отмечено, что высокие дозы прогестерона (200–500 мг) вызывают глубокий сон, из которого человека нельзя вывести звуковыми стимулами, а только резким тактильным раздражением [24]. Как показали позже эксперименты на животных, прогестерон блокирует ретикулярную формацию и нервные связи между гипоталамусом и лимбической системой и его можно использовать, например, для анестезии у крыс [11]. Сегодня антиконвульсаторное действие прогестерона доказано как для людей, так и для животных [2, 35].

Продолжительное влияние повышенных концентраций прогестерона на организм матери во время беременности обеспечивает легкую физиологическую седацию, более высокую устойчивость к стрессовым факторам, повышение болевого и конвульсивного порогов [26].

Прогестерон — не только гормон с собственной биологической активностью, но и биохимический предшественник других стероидных гормонов. Такие нейростероиды, как прегненолон, аллопрегненолон, прегненолона сульфат и 5 α -дегидропрегненолон, не имеют сродства к прогестероновым рецепторам, но их действие опосредовано нейротрансмиттерными рецепторами и ГАМК-рецепторами подтипа A [5, 26, 32]. Нерепродуктивные, в том числе протективные, эффекты, приписываемые прогестерону, могут быть связаны с влиянием аллопрегненолона на ГАМК-рецепторы [30].

Получено достаточно доказательств того, что нейроактивные стероиды защищают ЦНС от окислительного стресса. Прогестерон, наряду с 17 β -эстрадиолом, оказывает нейропротекторное действие при повреждении нервной системы, вызванном окислительными процессами при отравлении трибутил-оловом и метил-ртутью [16].

В последнее время активно обсуждают участие прогестерона в восстановительных процессах после травмы головного мозга. Как показано в экспериментах на животных, при повреждениях коры головного мозга его функциональная активность лучше сохраняется на фоне введения прогестерона по сравнению с плацебо [37]. Введение прогестерона лабораторным животным после геморрагического инсульта способствовало снижению отека, пролиферации глиальных клеток, уменьшению потерь нервных клеток [20, 42]. Кроме того, при ишемическом повреждении клеток ЦНС животных прогестерон способствует уменьшению выработки моноцитарного хемоаттрактивного протеина 1-го типа и хемокина CXCL1, что приводит к снижению макрофагальной инфильтрации, защищает ишемизированные эндотелиальные клетки и сохраняет васкуляризацию после ишемии [28].

У человека протективное действие прогестерона после травмы головного мозга проявляется уменьшением церебрального отека, торможением апоптоза нервных клеток и подавлением реакции воспаления [41]. По данным другого исследования, введение прогестерона сразу после травмы головного мозга и в течение восстановительного периода приводит к значимому повышению уровня циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, являющихся медиаторами сосудистого ремоделирования, и увеличивает количество сосудов на единицу площади головного мозга. Это сопровождается улучшением функционального состояния

ЦНС, поскольку восстановление активного кровоснабжения служит важным условием нейрогенерации [21]. Механизм данных эффектов до сих пор полностью не изучен.

Влияние прогестерона на выживание после среднетяжелой или тяжелой травмы головного мозга было оценено в ходе трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований с участием 315 пациентов [18]. Прогестерон вводили парентерально или внутривенно (в дозе 0,71 мг/кг со скоростью 14 мл/ч на протяжении первого часа и затем в дозе 0,5 мг/кг со скоростью 10 мл/ч на протяжении 10 часов, всего 6 инфузий в течение 3 дней) либо внутримышечно (в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов в течение 5 дней). У пациентов, получавших прогестерон, наблюдали снижение относительного риска летального исхода до 0,61 (доверительный интервал (ДИ): 0,40–0,93) и инвалидизации до 0,77 (ДИ: 0,62–0,96) по сравнению с больными без такого лечения [18]. Однако дальнейшие более крупные исследования не показали нейропротекторного эффекта прогестерона после травмы ЦНС (например, увеличения числа положительных клинических исходов, снижения смертности или числа нежелательных осложнений) [41]. Для доказательства клинически значимого положительного влияния прогестерона на восстановление ЦНС после травмы головного мозга необходимы дополнительные исследования.

К нерепродуктивным функциям прогестерона относятся и миелинизирующие воздействия. Он увеличивает степень миелинизации в культуре клеток мышей и стимулирует ремиелинизацию аксонов после криодеструкции [12, 26].

Взаимодействие с рецепторами в ЦНС, прогестерон и его производные оказывают ГАМК-ергическое анксиолитическое действие. Кроме того, посредством стимуляции активности моноаминоксидазы и катехол метилтрансферазы эти гормоны опосредованно влияют на обмен норадреналина и дофамина, снижая продолжительность их действия, а вследствие воздействия прогестерона на метаболизм серотонина изменяется настроение [5, 26, 32].

Прогестерон способен оказывать влияние на настроение и болевой порог за счет изменения активности опиоидов (в частности, β -эндорфина). В экспериментах на животных при введении прогестерона отмечено значимое увеличение содержания β -эндорфинов в лобных долях и гипоталамусе, однако если концентрация опиоидов вследствие действия эстрогенов исходно повышена, то прогестерон, напротив, снижает их уровень [10].

Снижение концентрации прогестерона приводит к легкой возбудимости, бессоннице, депрессивным состояниям и уменьшению конвульсивного порога [17, 26]. Как известно, одной из причин развития предменструального синдрома считают относительное снижение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла [8]. Анксиолитический и седативный эффекты прогестерона улучшают психический статус женщины в течение репродуктивного периода (особенно во время беременности), а также объясняют снижение интенсивности и частоты горячих приливов в перименопаузе [6].

Среди механизмов, объясняющих прогестероновый антагонизм эффекта эстрогенов, отмечают прогестерон-зависимое уменьшение количества рецепторов к эстрадиолу, подобное процессу в эндометрии: прогестерон уменьшает число эстрогеновых рецепторов, не меняя их аффинности и физических свойств. При относительном повышении концентрации прогестерона, наблюдаемом в лютеиновую фазу менструального цикла, или при приеме прогестеронового компонента менопаузальной гормональной терапии число эстро-

геновых рецепторов уменьшается и в ЦНС, что приводит к ингибированию влияния эстрогенов на головной мозг [5, 26]. Антиэстрогеновое действие прогестерона необходимо также для регуляции количества жидкости в тканях головного мозга.

Прогестерон оказывает координирующее влияние и на дофаминергическую систему головного мозга, участвующую в регуляции секреции пролактина. Снижение уровня прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла (при ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы) сопровождается уменьшением числа дофаминовых рецепторов аденогипофиза, что может приводить к умеренному, но стойкому, биологически значимому повышению содержания пролактина [25].

Оптимальный уровень прогестерона и его метаболитов в тканях головного мозга поддерживается не только в результате продукции этого гормона яичниками и надпочечниками, но и благодаря локальному синтезу стероидов из холестерина в ЦНС и периферической нервной системе [33]. Метаболиты прогестерона, так называемые нейростероиды, синтезируемые клетками олигодендроглии в ЦНС и шванновскими клетками в периферической нервной системе, участвуют в регуляции функций нейронов и клеток глии [4, 19]. Психическое здоровье и такие симптомы, как депрессия, тревожность, раздражительность и эмоциональная лабильность, также связаны с колебаниями синтеза и высвобождения нейростероидов, в частности аллопрегненолона и дегидроэпиандростерона [5, 6, 8].

Аллопрегненолон — 3 α -, 5 α -редуцированный метаболит прогестерона, оказывающий аллостерическое модулирующее воздействие в ЦНС, взаимодействуя со специфическим нейростероидным сайтом ГАМК-рецептора [26, 36]. Аллопрегненолон является антагонистом ГАМК и участвует в регуляции настроения, поведения, реакции на стресс, а также, подобно прогестерону, имеет анксиолитический, седативный и противосудорожный эффекты [17, 33]. Как показано на животных моделях, аллопрегненолон, наряду с прогестероном, обладает нейропротекторным действием при отравлении химическими веществами окружающей среды [15].

Установлено, что концентрация аллопрегненолона увеличивается во время беременности, в ответ на острые стрессовые ситуации, на фоне приема антидепрессантов, антиманических препаратов и анксиолитиков, в то время как снижение его содержания наблюдают при хроническом стрессе, во время родов, при депрессивных состояниях [7, 26]. Уровень аллопрегненолона напрямую зависит от содержания эстрогенов: овариэктомия у грызунов значимо снижала его концентрацию в сыворотке крови и в ЦНС, а на фоне введения 17 β -эстрадиола после хирургической кастрации отмечено восстановление исходного содержания аллопрегненолона. Концентрация прогестерона также прямо коррелирует с содержанием аллопрегненолона в теменных долях головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и гипофизе [33]. При предменструальном дисфорическом расстройстве внутривенное введение экзогенного аллопрегненолона улучшало состояние пациенток по сравнению с контрольной группой, где его не применяли [36].

5 α -редуцированные метаболиты прогестерона (5 α -прегненолон, 3 α -гидрокси-5 α -прегнан-20-ОН, 5 α -дегидропрегненолон) обладают выраженным седативным эффектом. Благодаря взаимодействию с ГАМК-рецепторами головного мозга 5 α -прегненолон в небольших концентрациях оказывает нейропротекторное, анксиолитическое и успокаивающее действие. Даже небольшое повышение уровня 5 α -прегненолона может сопровождаться чрезмерной седацией. Кроме

того, это производное прогестерона обладает антидисфорической активностью и участвует в регулировании процессов сна и бодрствования [5, 29].

Состояние головного мозга во многом зависит от его кровоснабжения. Эндотелиальные клетки служат ключевыми регуляторами сосудистой функции, и эндотелиальная дисфункция приводит к снижению синтеза оксида азота и к повышению мембранной экспрессии молекул клеточной адгезии лейкоцитов, что проявляется нарушением вазодилатации и избыточным накоплением циркулирующих лейкоцитов в *intima media* [25, 29]. Прогестерон улучшает состояние эндотелия при изолированном введении и усиливает эффект эстрогенов при их совместном применении.

Помимо связывания с прогестероновыми рецепторами, у прогестерона есть перекрестная чувствительность к другим стероидным рецепторам, чем обусловлено его физиологическое антиэстрогенное, антиминералокортикоидное действие. Многие синтетические аналоги прогестерона также способны связываться с различными стероидными рецепторами и проявлять разнонаправленные эффекты [29]. Именно по этой причине, например, левоноргестрел обладает не только прогестагенными, но и андрогенными, глюкокортикоидными и эстрогенными свойствами [29]. Напротив, дидрогестерон является высокоселективным агонистом прогестероновых рецепторов, его свойства обусловлены отсутствием связывания с другими стероидными рецепторами [1]. Эти особенности прогестина клинически значимы, и их необходимо учитывать при выборе препарата.

Как показано в эксперименте на животных, нейрогенное действие прогестерона и широко используемых в клинической практике прогестинов существенно различается. Прогестерон, норгестимат, несторон и левоноргестрел значительно повышали пролиферацию нейральных прогениторных клеток *in vitro*, в то время как медроксипрогестерон угнетал ее [22, 25]. Введение прогестерона и несторона в гипоталамус самок грызунов *in vivo* сопровождалось молекулярными изменениями, отражавшими нейропротекторные процессы, а при введении левоноргестрела и медроксипрогестерона подобных изменений не отмечено [26]. Прогестерон, несторон и левоноргестрел существенно повышали экспрессию α -субъединицы АТФ-синтазы в клетках головного мозга, однако медроксипрогестерон не оказывал такого действия [25]. С другой стороны, левоноргестрел и медроксипрогестерон индуцировали апоптоз нейральных клеток [31]. При введении вместе с эстрадиолом левоноргестрел и медроксипрогестерон ослабляли эстрогениндуцированные нейропротекторные эффекты [22, 25]. Эти преклинические трансляционные данные свидетельствуют, что нейрогенное действие синтетических прогестинов существенно различается.

Медроксипрогестерон не влияет на эндотелий при изолированном введении и снижает эффект эстрогенов в комбинации с эстрадиолом. Основной метаболит дидрогестерона (дигидродидрогестерон) оказывает весь спектр прогестероновых воздействий на микроциркуляторное русло посредством как транскрипционных, так и нетранскрипционных механизмов [22, 25]. Клинически это проявляется, например, улучшением показателей кровоснабжения головного мозга на фоне применения дидрогестерона, чего не отмечается на фоне применения медроксипрогестерона [25, 32].

По данным исследования функции митохондрий головного мозга, при кратковременном использовании медроксипрогестерона в них снижалась интенсивность эстрогениндуцированного гликолитического и окислительного

фосфорилирования белков, в то время как введение прогестерона не сопровождалось таким эффектом [14].

Различное действие прогестинов отражается и на концентрации аллопрегненолона. У кастрированных самок грызунов на фоне введения микронизированного прогестерона и медроксипрогестерона количество аллопрегненолона увеличивалось во всех пяти исследуемых участках головного мозга — фронтальной и париетальной долях, гиппокампе, гипоталамусе и аденогипофизе, — но для этого эффекта требовались различные дозировки (2–8 мг и 0,2 мг на кг массы тела в день соответственно). Дидрогестерон в дозе до 1 мг/кг/сут вызывал повышение уровня аллопрегненолона во всех изучаемых участках головного мозга, кроме гиппокампа, а дроспиренон никак не влиял на его концентрацию [25].

Таким образом, действие синтетических аналогов прогестерона на ЦНС существенно зависит от типа прогестагенов,


различаясь как между классами прогестинов, так и внутри одного класса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние половых стероидов на организм женщины далеко не ограничено репродуктивной системой. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многообразии действия прогестерона и его аналогов на клетки головного мозга. С клинической точки зрения для психического здоровья женщины важны по крайней мере три прогестероновых эффекта: антиэстрогенный, анксиолитический и седативный. Синтетические прогестагены отличаются от эндогенного прогестерона по спектру воздействия на центральную нервную систему. Эти различия необходимо учитывать при выборе гестагенного компонента гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин И. Ю., Громова О. А. *Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии*. М.: МЦНМО, 2012. 747 с.
2. Bäckström T., Gee K. W., Lan N., Sörensen M. et al. Steroids in relation to epilepsy // *Ciba Found. Symp.* 1990. Vol. 153. P. 225–230.
3. Barbaccia M. L. Neurosteroidogenesis: relevance to neurosteroid actions in brain and modulation by psychotropic drugs // *Crit. Rev. Neurobiol.* 2004. Vol. 16. N 1–2. P. 67–74.
4. Baulieu E. E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system // *Recent Prog. Horm. Res.* 1997. Vol. 52. P. 1–32.
5. Bitzer J. Progesterone, progestins and psychosomatic health of women // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2010. Vol. 3. N 3. P. 477–480.
6. Bitzer J. Progesterone, progestogens and psychosomatic health of the climacteric woman // *Maturitas.* 2009. Vol. 62. N 4. P. 330–333.
7. Brunton P. J., Russell J. A., Hirst J. J. Allopregnanolone in the brain: protecting pregnancy and birth outcomes // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 106–136.
8. Farage M. A., Osborn T. W., MacLean A. B. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 278. N 4. P. 299–307.
9. Galea L. A., Uban K. A., Epp J. R., Brummelte S. et al. Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: Our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour // *Can. J. Exp. Psychol.* 2008. Vol. 62. N 4. P. 247–260.
10. Genazzani A. R., Petraglia F., Bergamaschi M., Genazzani A. D. et al. Progesterone and progestins modulate β -endorphin concentrations in the hypothalamus and in the pituitary of castrated female rats // *Gynecol. Endocrinol.* 1987. Vol. 1. N 1. P. 61–69.
11. Gordon F. T., Soliman M. R. The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats // *Horm. Behav.* 1996. Vol. 30. N 3. P. 244–250.
12. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M. C., Liere P. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol. 146. P. 48–61.
13. Guerrieri G. M., Wakim P. G., Keenan P. A., Schenkel L. A. et al. Sex differences in visuospatial abilities persist during induced hypogonadism // *Neuropsychologia.* 2016. Vol. 81. P. 219–229.
14. Irwin R. W., Yao J., Ahmed S. S., Hamilton R. T. et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes estrogen up-regulation of brain mitochondrial function // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. N 2. P. 556–567.
15. Ishihara Y., Kawami T., Ishida A., Yamazaki T. Allopregnanolone-mediated protective effects of progesterone on tributyltin-induced neuronal injury in rat hippocampal slices // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 135. P. 1–6.
16. Ishihara Y., Takemoto T., Ishida A., Yamazaki T. Protective actions of 17 β -estradiol and progesterone on oxidative neuronal injury induced by organometallic compounds // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. Vol. 2015. Article ID 343706, 16 p.
17. Jeffrey M., Lang M., Gane J., Chow E. et al. Novel anticonvulsive effects of progesterone in a mouse model of hippocampal electrical kindling // *Neuroscience.* 2014. Vol. 257. P. 65–75.
18. Junpeng M., Huang S., Qin S. Progesterone for acute traumatic brain injury // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD008409.pub2.
19. Kipp M., Hochstrasser T., Schmitz C., Beyer C. Female sex steroids and glia cells: Impact on multiple sclerosis lesion formation and fine tuning of the local neurodegenerative cellular network // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. PII: S0149-7634(15)30068-3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.016.
20. Lei B., Wang H., Jeong S., Hsieh J. T. et al. Progesterone improves neurobehavioral outcome in models of intracerebral hemorrhage // *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103. N 6. URL: <http://www.karger.com/Article/Abstract/442204> (дата обращения — 15.06.2016).
21. Li Z., Wang B., Kan Z., Zhang B. et al. Progesterone increases circulating endothelial progenitor cells and induces neural regeneration after traumatic brain injury in aged rats // *J. Neurotrauma.* 2012. Vol. 29. N 2. P. 343–353.
22. Liu L., Zhao L., She H., Chen S. et al. Clinically relevant progestins regulate neurogenic and neuroprotective responses in vitro and in vivo // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151. N 12. P. 5782–5794.
23. Melcangi R. C., Giatti S., Garcia-Segura L. M. Levels and actions of neuroactive steroids in the nervous system under physiological and pathological conditions: Sex-specific features // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Dec 2. PII: S0149-7634(15)30099-3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.09.023.
24. Merryman W., Boiman R., Barnes L., Rothchild I. Progesterone anesthesia in human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1954. Vol. 14. N 12. P. 1567–1569.
25. Pluchino N., Cubeddu A., Giannini A., Merlini S. et al. Progestogens and brain: an update // *Maturitas.* 2009. Vol. 62. N 4. P. 349–355.
26. Pluchino N., Luisi M., Lenzi E., Centofanti M. et al. Progesterone and progestins: effects on brain, allopregnanolone and β -endorphin // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006. Vol. 102. N 1–5. P. 205–213.
27. Randolph J. F. The endocrinology of the reproductive years // *Jr. J. Sex Med.* 2008. Vol. 5. N 10. P. 2274–2281.
28. Remus E. W., Sayeed I., Won S., Lyle A. N. et al. Progesterone protects endothelial cells after cerebrovascular occlusion by decreasing MCP-1- and CXCL1-mediated macrophage infiltration // *Exp. Neurol.* 2015. Vol. 271. P. 401–408.
29. Schindler A. E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* 2008. Vol. 61. N 1–2. P. 171–180.
30. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J. P. et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 113. P. 6–39.
31. Seven A., Yüksel B., Kılıç S., Esen H. et al. Effect of injectable medroxyprogesterone acetate and etonogestrel implants on GABA-A and serotonin receptors in white and gray matter of the brain: experimental study in rats // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 4. P. 320–324.

32. Simoncini T., Mannella P., Pluchino N., Genazzani A. R. Comparative effects of dydrogesterone and medroxyprogesterone acetate in critical areas: the brain and the vessels // *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23. N 1. P. 9–16.
33. Stoffel-Wagner B., Watzka M., Schramm J., Bidlingmaier F. et al. Expression of CYP19 (aromatase) mRNA in different areas of the human brain // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 70. N 4–6. P. 237–241.
34. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015. Vol. 94. Suppl. 161. P. S8–16.
35. Taubøll E., Sveberg L., Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy // *Seizure.* 2015. Vol. 28. P. 3–11.
36. Timby E., Bäckström T., Nyberg S., Stenlund H. et al. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls — a pilot study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2016. Vol. 233. N 11. P. 2109–2117.
37. Wali B., Sayeed I., Stein D. G. Improved behavioral outcomes after progesterone administration in aged male rats with traumatic brain injury // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2011. Vol. 29. N 1. P. 61–71.
38. Wang M. D., Wahlstrom G., Backstrom T. The regional brain distribution of the neurosteroids pregnenolone and pregnenolone sulfate following intravenous infusion // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997. Vol. 62. N 4. P. 299–306.
39. Willing J., Wagner C. K. Exposure to the synthetic progestin, 17 α -hydroxyprogesterone caproate during development impairs cognitive flexibility in adulthood // *Endocrinology.* 2016. Vol. 157. N 1. P. 77–82.
40. Yilmaz M. B., Zhao H., Brooks D. C., Fenkci I. V. et al. Estrogen receptor alpha (Esr1) regulates aromatase (Cyp19a1) expression in the mouse brain // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2015. Vol. 36. N 2. P. 178–182.
41. Zeng Y., Zhang Y., Ma J., Xu J. Progesterone for acute traumatic brain injury // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N 10. P. e0140624.
42. Zhao Y. Z., Zhang M., Liu H. F., Wang J. P. Progesterone is neuroprotective by inhibiting cerebral edema after ischemia // *Neural. Regen. Res.* 2015. Vol. 10. N 7. P. 1076–1081. 

Библиографическая ссылка:

Иловайская И. А., Михайлова Д. С., Зекцер В. Ю. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы // *Доктор.Ру.* 2016. № 7 (124). С. 73–77.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	— аденозинтрифосфат	КОЕ	— колониеобразующая единица
ВОЗМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ОРЗ	— острое респираторное заболевание
ДЦП	— детский церебральный паралич	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	УЗИ	— ультразвуковое исследование
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФУЗ	— фокусированный ультразвук
ИКСИ (от англ. ICSI — Intra-Cytoplasmic Sperm Injection)	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ИМТ	— индекс массы тела	ЦНС	— центральная нервная система
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЧМТ	— черепно-мозговая травма
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЧСС	— частота сердечных сокращений
		ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
		ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
		СРБ	— С-реактивный белок
		Ig	— иммуноглобулин