

## ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### Авторы номера

Кравченко Е. Н.  
Мордык А. В.  
Хамошина М. Б.  
Шестакова И. Г.  
Тонких О. С.  
Сотникова Л. С.  
Вартамян Э. В.  
Цатурова К. А.  
Посисеева Л. В.  
Аминодова И. П.  
Липова Е. В.  
Тотчиев Г. Ф.  
Курносенко И. В.  
Долгушина В. Ф.  
Серова О. Ф.  
Седаев Л. В.  
Бурлев В. А.  
Бурлев А. В.  
Иловайская И. А.  
Аблина К. Н.  
Мкртумян А. М.  
и другие



**Ирина  
Дмитриевна  
Евтушенко**

Интервью с профессором, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России читайте на с. 35–36

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 1 (102), 2015



Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
№ 1 (102) — 2015 год

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология

ХАМОШИНА М. Б.,  
д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология

АНДРЕЕВА Е. Н.,  
д. м. н., ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

АНЦИФЕРОВ М. Б.,  
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Эндокринологический  
диспансер Департамента здравоохранения  
города Москвы»

ДЕДОВ И. И.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
Институт клинической эндокринологии  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

ПЕТУНИНА Н. А.,  
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый  
Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.,  
д. м. н., профессор, ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В. И. Кулакова»  
Минздрава России

РАДЗИНСКИЙ В. Е.,  
д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов»

САВЕЛЬЕВА Г. М.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ГБОУ ВПО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

СЕРОВ В. Н.,  
д. м. н., профессор, академик РАН,  
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии имени академика  
В. И. Кулакова» Минздрава России

СТУРИНА Л. В.,  
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции человека»

ФАТКУЛЛИН И. Ф.,  
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Казанский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России

ШЕСТАКОВА М. В.,  
д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН,  
Институт диабета ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России,  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



### Хамошина Марина Борисовна

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии медицинского факультета  
Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор

Здравствуйте, дорогие читатели!

Одна из ценностей нашей жизни — дружба.  
Мы дружим с людьми, которые живут и работают  
рядом с нами, и так же искренне радуемся  
возможности дружески общаться с коллегами  
из других регионов нашей огромной страны.  
В медицине друг — это человек, который всегда готов  
разделить ответственность, подсказать решение,

прийти на помощь. Он радуется твоим профессиональным успехам, аплодирует  
достижениям, готов дать положительный отзыв о работе, которой ты посвятил  
несколько лет своей жизни. Мы прислушиваемся к мнению друзей и принимаем  
от них справедливую критику, понимая, что ими движут расположение и привязанность.  
Невозможно ответить на вопрос, чем мы заслужили их дружбу. Наши друзья — это дар  
судьбы, и они остаются рядом, даже находясь за сотни километров от нас.

Номер журнала, который вы сейчас открыли, предоставляет еще одну возможность  
услышать мнение коллег и друзей, обсудить актуальные вопросы дня сегодняшнего  
в преддверии будоражащих новостей, мастер-классов и искрометного мозгового штурма  
III Междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни»,  
XXI Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе  
до менопаузы», I Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный  
потенциал России: донские сезоны» и II Общероссийского научно-практического  
семинара «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения», радостных встреч  
и академических слушаний на VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный  
потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 5–8 сентября),  
XIV межрегиональной научно-практической конференции «ВСЕ о здоровье женщины»  
(г. Кисловодск, 16–17 октября). Тепло дружеского общения и новизна информации  
поддерживают неизменно высокую «температуру» пленарных заседаний  
и симпозиумов, которую мы постарались передать вам на страницах этого выпуска.

В центре внимания по-прежнему актуальные для клинической практики вопросы репродуктивной  
инфектологии, проблема сахарного диабета, синдром гиперандрогении, болезни  
молочных желез, гинекологические заболевания, требующие прегравидарной  
подготовки. Подготовке к материнству наши авторы традиционно уделяют особое  
внимание, понимая ее безусловную социально-демографическую значимость.

Несомненный интерес вызовет интервью с нашим большим другом доктором  
медицинских наук, профессором Ириной Дмитриевной Евтушенко — главным врачом  
Томского областного перинатального центра, заведующей кафедрой акушерства  
и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета, заместителем  
председателя Думы города Томска, человеком разносторонних талантов, один из  
которых особенно ценен: Ирина Дмитриевна, как однажды сказал ее отец, «очень  
хорошо относится к людям» и умеет по-настоящему дружить.

Выпуск научного журнала сегодня — дело нелегкое, порой неблагоприятное, требующее  
от каждого из нас серьезной и кропотливой работы. Но мы делаем его для друзей,  
коллег и единомышленников, радуясь нашим успехам так же, как мы радуемся  
их движению вперед, которому стараемся по возможности содействовать. Я искренне  
благодарю наших уважаемых авторов и сотрудников редакции, вложивших частичку  
своего сердца в этот номер.

Желаем вам, дорогие коллеги, познавательного чтения, успехов во всех начинаниях,  
креатива в жизни и профессии, новых друзей, искрометного общения на конгрессах,  
радости, счастья и неизменно хорошего настроения!

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
№ 1 (102) — 2015 год

Включен в Перечень российских  
рецензируемых научных журналов,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых  
степеней доктора и кандидата наук

<b>Директор журнала</b>	Антониади Е. Г., antonjadi@rusmg.ru
<b>Научные редакторы</b>	Костин И. Н., д. м. н., доцент Рагозин А. К., к. м. н. Сохова З. М., к. м. н. Чечнева М. А., д. м. н. Шифман Е. М., д. м. н.
<b>Руководитель проекта</b>	Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru
<b>Ответственный редактор</b>	Гагальчий О. П.
<b>Редакция</b>	doctor.ru@rusmg.ru
<b>Медицинский директор</b>	Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru
<b>Реклама</b>	reklama@rusmg.ru
<b>Отдел развития</b>	Калинина А. О., obrazovanie@rusmg.ru
<b>Офис-менеджер</b>	reception@rusmg.ru
<b>Макет и цветокоррекция</b>	Белесева Е. А., design@rusmg.ru
<b>Фото</b>	на обложке и с. 35, 37 из личных архивов на с. 1, 61 из архива «Доктор.Ру»
<b>Адрес редакции</b>	107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52. Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

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

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

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

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

За точность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».  
Периодичность: 16 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.

Электронная версия:  
<http://medicina-journal.ru>

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

№ 1 (102) — 2015 ГОД  
ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 5–8 **Репродуктивное здоровье женщин с активным туберкулезом легких.**  
Кравченко Е. Н., Мордык А. В., Пузырёва Л. В., Валеева Г. А.
- 9–16 **Синдром гиперандрогении у молодых женщин: клинические возможности комбинированных оральных контрацептивов.**  
Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Дикке Г. Б., Кайгородова Л. А.
- 17–20 **Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез.**  
Тонких О. С., Сотникова Л. С., Гергет О. М., Удут Е. В.
- 21–25 **Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.**  
Вартанян Э. В., Цатурова К. А., Петухова Н. Л., Маркин А. В., Ускова М. А., Девятова Е. А.
- 26–29 **Диспластические процессы шейки матки у женщин репродуктивного периода: рациональная терапия.**  
Посисеева Л. В., Аминова И. П.
- 30–34 **Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога.**  
Липова Е. В.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 35–36 Профессор И. Е. Евтушенко: «Совместно с учеными Йельского университета (США) мы внедрили в Томском областном перинатальном центре внутриутробное переливание крови...»

## СИМПОЗИУМ

- 37–39 **Профилактика и лечение осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза.**  
Тотчиев Г. Ф.

## АКУШЕРСТВО

- 40–42 **Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе.**  
Курносенко И. В., Долгушина В. Ф., Спиридонова К. С., Горелик Г. Л.
- 43–47 **Эффективность атозибана в лечении угрозы преждевременных родов.**  
Серова О. Ф., Седа Я. В., Чернигова И. В., Бардачова А. В., Шутикова Н. В.
- 48–51 **Показатели оксидативного стресса в периоперационном периоде кесарева сечения.**  
Бурлев В. А., Бурлев А. В., Ильясова Н. А., Шифман Е. М.

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 52–54 **Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение.**  
Иловайская И. А.
- 55–58 **Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа.**  
Аблина К. Н., Мкртумян А. М., Какорин С. В.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## 59–64 НОВОСТИ

## GYNECOLOGY

- 5–8 **Reproductive Health of Women with Active Pulmonary Tuberculosis.**  
E. N. Kravchenko, A. V. Mordyk, L. V. Puzyreva, G. A. Valeeva
- 9–16 **Androgen Excess Syndrome in Young Women: Clinical Potential of Combined Oral Contraceptives.**  
M. B. Khamoshina, I. G. Shestakova, G. B. Dikke, L. A. Kaigorodova
- 17–20 **Diagnosis of Diffuse Cystic Mastopathy Associated with Hormone Imbalance.**  
O. S. Tonkikh, L. S. Sotnikova, O. M. Gerget, E. V. Udut
- 21–25 **Endometriosis: Conservative Treatment as Part of Preparation for Infertility Treatment Using In-Vitro Fertilization.**  
E. V. Vartanyan, K. A. Tsaturova, N. L. Petukhova, A. V. Markin, M. A. Uskova, E. A. Devyatova
- 26–29 **Cervical Dysplasia in Women of Reproductive Age: Optimal Therapy.**  
L. V. Posiseeva, I. P. Aminodova
- 30–34 **Controversial Issues in Bacterial Vaginosis: Opinion of Dermatologist/ Venereologist.**  
E. V. Lipova

## INTERVIEW

- 35–36 Professor I. E. Yevtushenko: "Together with scientists from Yale University, USA, we implemented an intrauterine blood transfusion at the Tomsk Regional Perinatal Center..."

## SYMPOSIUM

- 37–39 **Pelvic Inflammatory Disease: Prevention and Treatment of Complications.**  
G. F. Totchiev

## OBSTETRICS

- 40–42 **Genital Infection in Pregnant Women with History of Chronic Endometritis.**  
I. V. Kurnosenko, V. F. Dolgushina, K. S. Spiridonova, G. L. Gorelik
- 43–47 **Efficacy of Atosiban in Managing Preterm-Labor Risk.**  
O. F. Serova, L. V. Sedaya, I. V. Chernigova, A. V. Bardachova, N. V. Shutikova
- 48–51 **Cesarean Section: Oxidative-Stress Parameters in Perioperative Period.**  
V. A. Burlev, A. V. Burlev, N. A. Ilyasova, E. M. Shifman

## ENDOCRINOLOGY

- 52–54 **Loss of Menstruation at Reproductive Age and Premature Aging.**  
I. A. Ilovayskaia
- 55–58 **Chronic Heart Failure in Coronary Heart Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.**  
K. N. Ablina, A. M. Mkrumyan, S. V. Kakorin

## 58 LIST OF ABBREVIATIONS

## 59–64 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru  
Gynecology Endocrinology  
No. 1 (102) — 2015

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

**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

**Journal Director**  
E. G. Antoniad, antoniadi@rusmg.ru

**Science Editors**  
I. N. Kostin  
A. K. Ragozin  
Z. M. Sokhova  
E. M. Shifman  
M. A. Tchechneva

**Project Manager**  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

**Associate Editor**  
O. P. Gagalchiy

**Editorial Board:**  
doctor.ru@rusmg.ru

**Medical Director**  
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

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

**Development Team**  
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

**Office Manager**  
reception@rusmg.ru

**Journal layout and color scheme**  
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

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

■ This is paid promotional information.

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

Printed by: 000 MORE Agency  
Frequency: 16 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Our site:  
<http://medicina-journal.ru>

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

# Репродуктивное здоровье женщин с активным туберкулезом легких

Е. Н. Кравченко, А. В. Мордык, Л. В. Пузырёва, Г. А. Валеева

Омская государственная медицинская академия

**Цель исследования:** дать медико-социальную характеристику женщин с туберкулезом легких с точки зрения влияния заболевания на репродуктивное здоровье.

**Дизайн:** одномоментное, поперечное, сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование 200 женщин, больных туберкулезом легких, и 200 женщин, не страдающих этим заболеванием. Возраст участниц — от 18 до 40 лет. Статистическая обработка материала выполнена методами вариационной статистики.

**Результаты.** Обнаружено, что большинство женщин с туберкулезом легких крайне невнимательны к своему репродуктивному здоровью: 29,0% пациенток практикуют случайные половые контакты, 26,0% в качестве средства контрацепции используют презервативы, 18,0% — прерванный половой акт, каждая четвертая пациентка (25,0%) никак не предохраняется от наступления нежелательной беременности. У 15% респонденток с туберкулезом легких диагностировали эндометрит, развившийся по причине отказа от антибактериальной терапии.

**Заключение.** По данным исследования, женщины, страдающие туберкулезом легких, как правило, отказываются от контрацепции или используют неэффективные методы, что приводит к частым нежелательным беременностям, во многих случаях заканчивающимся медицинскими абортными осложнениями. Многие из них скрывают свое заболевание от полового партнера и врача акушера-гинеколога, к которому обращаются за медицинской помощью.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, репродуктивное здоровье, контрацепция, послеабортные осложнения.

## Reproductive Health of Women with Active Pulmonary Tuberculosis

E. N. Kravchenko, A. V. Mordyk, L. V. Puzyreva, G. A. Valeeva

Omsk State Medical Academy

**Study Objective:** To describe the medical and social characteristics of women with pulmonary tuberculosis in terms of the disease's effects on the reproductive health.

**Study Design:** This was a one-stage, cross-sectional, comparative study.

**Materials and Methods:** A total of 200 women suffering from pulmonary tuberculosis and 200 women who did not have this disease completed questionnaires. The subjects aged 18 to 40. Statistical analyses were done using the analysis of variance.

**Study Results:** The study showed that most women with pulmonary tuberculosis paid very little attention to their reproductive health. Twenty-nine percent reported casual sexual contacts. For contraceptive purposes, they used condoms in 26% of cases and withdrawal 18% of the time. Every fourth patient (25%) didn't use any contraception to prevent unwanted pregnancy. Fifteen percent of responders suffering from pulmonary tuberculosis developed endometritis because of their refusal to take antibiotics.

**Conclusion:** The study demonstrated that women with pulmonary tuberculosis do not use any contraception or use ineffective methods of birth control. This results in high rates of unwanted pregnancy that end with complicated therapeutic abortions. Many of them conceal their disease from their partners and the obstetrician/gynecologist who is helping them.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis, reproductive health, contraception, post-abortion complications.

**П**роблема туберкулеза как во всем мире, так и в Российской Федерации остается актуальной и приоритетной для здравоохранения и общества в целом [7, 9]. Социальные факторы риска заболевания туберкулезом в современных условиях приобретают особую значимость, поскольку охрана здоровья населения репродуктивного возраста при сохраняющихся негативных демографических тенденциях и депопуляции возведена в ранг вопроса национальной безопасности [3, 4, 8, 10].

Туберкулез у женщин репродуктивного возраста в последние годы привлекает пристальное внимание ведущих специалистов многих стран мира в связи с ростом показателей заболеваемости [7, 11]. Социальная уязвимость, низкий уровень жизни, психологический гнет самого факта наличия туберкулеза, высокий удельный вес среди заболевших лиц молодого возраста с сохраненной репродуктивной функцией и тесный контакт с детьми — вот лишь некоторые особенности таких женщин, определяющие важность данной проблемы [1, 3, 5].

Контрацепция у пациенток с туберкулезом легких приобретает особый смысл, так как беременность при активном туберкулезе легких противопоказана, а частые абортные вмешательства повышают риск нарушений репродуктивной функции [2, 6].

**Цель исследования:** дать медико-социальную характеристику женщин с туберкулезом легких с точки зрения влияния заболевания на репродуктивное здоровье.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с сентября 2013 г. по февраль 2014 г. Проведено анкетирование 200 пациенток с активным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 40 лет (*основная группа*), находившихся на лечении в стационарах казенных учреждений здравоохранения Омской области: клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (главный врач — к. м. н. Г. Е. Гапоненко) и клинического противотуберкулезного диспансера (главный врач — М. П. Татаринцева). *Группу сравнения* составили 200 женщин, не страдающих туберкулезом. Их анкетировали при обращении в женскую консультацию по

**Валеева Галина Александровна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: missgalin@mail.ru

**Кравченко Елена Николаевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

**Мордык Анна Владимировна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России. 644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а. E-mail: amordik@mail.ru

**Пузырёва Лариса Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России. 644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а. E-mail: puzirevalv@mail.ru

месту жительства, в нашем исследовании — при родильном доме № 2 (главный врач — к. м. н. А. Б. Безнощенко).

В основной группе туберкулез органов дыхания был выявлен: при профилактическом осмотре — у 11,5% женщин, при обращении с жалобами в общую лечебную сеть — у 82,5%, в ходе обследования у врача-фтизиатра по поводу контакта с больным туберкулезом — у 6,0% пациенток. На момент верификации специфического процесса в легких 2,0% женщин были беременны на сроках до 12 недель, эти беременности были прерваны.

В основной группе у 82 пациенток (41,0%) туберкулез был выявлен впервые, они состояли в 1А-группе диспансерного учета; 3 женщины (1,5%) наблюдались по 1Б-группе (рецидив туберкулеза). В группе 2А (длительно текущий туберкулез с возможностью излечения) состояло наибольшее количество респонденток — 104 (52,0%), к группе 2Б (хроническое течение заболевания) относились 11 участниц (5,5%).

Средний возраст женщин с туберкулезом легких, принявших участие в анкетировании, составил  $36,8 \pm 2,8$  года, здоровых женщин —  $37,9 \pm 2,8$  года. Среди пациенток противотуберкулезных диспансеров преобладали лица со средним (41,0%) и средним специальным (38,5%) образованием. Начальное образование в основной группе было у 9,0% женщин, в группе сравнения — лишь у 2,5%. Незаконченное высшее и высшее образование имели преимущественно здоровые женщины: 11,0% и 37,5% против 5,5% и 6,0% пациенток основной группы соответственно ( $\chi^2 = 87,1$ ;  $p < 0,005$ ).

В группе сравнения каждая вторая состояла в официальном браке (53,0%), в основной — каждая третья. Одиноких женщин было больше в основной группе исследования: 29,0% против 2,0% в группе сравнения ( $\chi^2 = 63,5$ ;  $p < 0,0001$ ).

Статистическую обработку материала проводили методами вариационной статистики. Количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Обработку данных производили с помощью русифицированных версий программ Statistica 6, BioStat. Для сравнения показателей в группах использовали критерии  $\chi^2$  и Стьюдента ( $t$ ). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных женщин, принявших участие в анкетировании, были зарегистрированы следующие формы туберкулеза легких: инфильтративная — у 59,5%, очаговая — у 24,0%, диссеминированная — у 1,0%, сформировавшиеся туберкуломы — у 10,0%, фиброзно-кавернозная — у 5,5%.

Средний возраст менархе у женщин с туберкулезом легких составил  $13,1 \pm 0,1$  года, средняя длительность менструаций —  $4,9 \pm 0,1$  дня, средний интервал между ними —  $28,1 \pm 0,1$  дня. В группе здоровых женщин менструация начиналась в среднем в  $12,6 \pm 0,1$  года ( $p = 0,003$ ), ее продолжительность составляла  $4,9 \pm 0,01$  дня с интервалом  $28,9 \pm 0,1$  дня.

В большинстве случаев менструации у здоровых респонденток были регулярными (97,0%), безболезненными (61,0%), устанавливались в течение года (95,0%), характеризовались необильными выделениями (65,0%). В группе больных туберкулезом легких менструации были регулярными у 75,0% ( $\chi^2 = 40,1$ ;  $p < 0,0001$ ), безболезненными у 48,0% женщин ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,009$ ), менструальный цикл устанавливался более чем за год в 14,0% наблюдений ( $\chi^2 = 9,4$ ;  $p = 0,002$ ), выделения расценивались как обильные у 45,5% пациенток ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,03$ ).

Средний возраст начала половой жизни у больных туберкулезом составил  $19,8 \pm 6,4$  года, у здоровых женщин —  $19,2 \pm 6,4$  года ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения регулярную половую жизнь отметили 77,5% респонденток, наличие постоянного полового партнера — 91,0%. Среди женщин, больных туберкулезом, регулярную половую жизнь вели 51,0% опрошенных ( $\chi^2 = 22,2$ ;  $p < 0,0001$ ), при этом 29,0% женщин имели случайные контакты ( $\chi^2 = 25,9$ ;  $p = 0,009$ ). В группе сравнения практика случайных половых контактов выявлена только у 9,0% респонденток.

Для контрацепции здоровые женщины чаще всего применяли современные методы: оральные контрацептивы (48,5%) и внутриматочные средства (22,5%). Пациентки с туберкулезом легких чаще других методов с целью контрацепции использовали презервативы (26,0%) и прерванный половой акт (18,0%). Интересен тот факт, что каждая четвертая женщина с туберкулезом (25,0%) никак не предохранялась от наступления нежелательной беременности. В группе сравнения таких респонденток было лишь 16,0% ( $\chi^2 = 133,2$ ;  $p < 0,0001$ ).

Воспалительные заболевания органов малого таза встречались в обеих группах, однако на их частое возникновение больше указывали пациентки с туберкулезом (38,5%), чем женщины группы сравнения (10,0%). Выделения из влагалища также чаще беспокоили пациенток основной группы: 44,0% против 5,0% в группе сравнения ( $\chi^2 = 85,2$ ;  $p < 0,0001$ ) (табл.).

Женщинам было предложено самостоятельно перечислить имевшиеся у них заболевания, не указанные в нашей анкете. Пациентки с туберкулезом легких в числе прочего называли такие инфекционные заболевания, как гепатит В ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,04$ ), гепатит С ( $\chi^2 = 7,12$ ;  $p = 0,007$ ), ВИЧ-инфекция. Здоровые женщины отмечали лишь заболевания шейки матки — 38,0% ( $\chi^2 = 27,1$ ;  $p < 0,0001$ ), миому матки — 13,5% ( $\chi^2 = 20,7$ ;  $p < 0,0001$ ), кисты яичников — 21,5% ( $\chi^2 = 42,09$ ;  $p < 0,0001$ ) (см. табл.).

В целом в основной группе одна беременность была у 19,5%, две — у 15,0%, три беременности — у 14,5% женщин. В группе здоровых женщин не более трех беременностей было у 90,5% респонденток: одна беременность — у 26,5%, две — у 36,0%, три — у 28,0%. В основной группе четыре беременности имели место у 14,5% женщин, в группе сравнения — у 7,0%. В основной группе у 28,0% респонденток зарегистрированы пять и более беременностей, в то время как в группе сравнения таких женщин было лишь 2,5% ( $\chi^2 = 92,8$ ;  $p < 0,0001$ ).

Участницы группы сравнения преимущественно рожали один раз (75,0%), среди больных туберкулезом легких такие наблюдения составили 41,0%. В группе сравнения дважды рожали 23,5% пациенток, в основной — 15,5%. Трое родов имели место у 1,5% женщин из каждой группы. В группе с туберкулезом легких 17,0% респонденток не рожали, в то время как все здоровые респондентки были рожавшими ( $\chi^2 = 57,1$ ;  $p < 0,0001$ ).

В основной группе 69,5% пациенток прерывали беременность: один медицинский аборт делали 20,0%, два — 20,5%, три — 9,0%, четыре и более — 20,0% участниц. В группе сравнения на один и на два медицинских аборта в сумме указали 18,0% респонденток, на три — 6,5%, на четыре и более — 1,5%. Необходимо заметить, что в группе сравнения к прерыванию беременности не прибегали 73,0% женщин, а в основной группе таких пациенток было только 30,5% ( $\chi^2 = 28,4$ ;  $p < 0,0001$ ).

По одному самопроизвольному выкидышу на ранних сроках выявлено у 8,0% женщин основной группы против 0,5% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). У 1,5% пациенток с туберкулезом легких отмечено по шесть и более выкиды-

Данные гинекологического анамнеза опрошенных женщин

Вопросы	Основная группа (n = 200)		Группа сравнения (n = 200)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
У Вас часто возникают воспалительные заболевания придатков? • часто • не часто	77 123	38,5 61,5	20 180	10,0 90,0	44,2 44,2	< 0,0001 < 0,0001
Вас беспокоят выделения из влагалища? • беспокоят • беспокоят, но редко • не беспокоят	88 62 50	44,0 31,0 25,0	10 122 68	5,0 61,0 34,0	85,2 36,2 3,8	< 0,0001 < 0,0001 0,040
Были ли у Вас ранее заболевания, указанные ниже? • гонорея • сифилис • кандидозный вульвовагинит • острый и хронический вагинит • аногенитальная герпесвирусная инфекция • аногенитальные (венерические) бородавки • ничего из перечисленного	13 4 73 64 12 4 30	6,5 2,0 36,5 32,0 6,0 2,0 15,0	3 3 123 4 4 3 76	1,5 1,5 61,5 2,0 2,0 1,5 38,0	6,5 0,1 25,1 63,7 4,1 0,1 27,1	0,010 0,700 < 0,0001 < 0,0001 0,040 0,700 < 0,0001
Заболевания, не указанные в анкете (самостоятельно добавленные женщинами): • заболевания шейки матки • миома матки • кисты яичников • гепатит В • гепатит С • вирус иммунодефицита человека	30 3 2 4 7 3	15,0 1,5 1,0 2,0 3,5 1,5	76 27 43 — — —	8,0 13,5 21,5 — — —	27,1 20,7 42,09 4,04 7,12 3,02	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001 0,040 0,007 0,080

шей, в группе сравнения таких случаев не было ( $\chi^2 = 3,02$ ;  $p = 0,08$ ): у одной пациентки с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, длившимся 8 лет, отмечено привычное невынашивание (6 выкидышей); у двух других пациенток с хроническим туберкулезом легких (стаж заболевания — 7–10 лет) и множественной лекарственной устойчивостью имели место по 10 беременностей, которые закончились самопроизвольными абортами на сроках до 15–16 недель гестации.

Женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе (по классификации МКБ-10 — «Погибшее плодное яйцо и непустырный занос», код O02.0) было недостоверно больше в группе больных туберкулезом легких ( $p > 0,05$ ). У трех участниц основной группы отмечено по четыре неразвившихся беременности на сроках 4–6 недель гестации. У пациенток с туберкулезом легких учитывали неразвивающиеся беременности, наступившие как до, так и после постановки диагноза.

Чуть более половины женщин, больных туберкулезом легких (51,5%), забеременели вскоре после регистрации и постановки на учет в противотуберкулезную службу, где им было предложено прерывание беременности по медицинским показаниям. Несмотря на наличие активного специфического процесса, родами закончились 38,8% беременностей, неразвивающейся беременностью — 2,5%, медицинским абортом — 58,7%.

Использовавшиеся в исследовании анкеты предполагали описание последнего прерывания беременности у женщин обеих групп. В целом пациентки основной группы отметили 139 медицинских аборт, сделанных ими на фоне заболевания, из них 70,5% были выполнены в бюджетных учреждениях здравоохранения г. Омска и 29,5% — в частных клиниках.

Здоровые женщины в анкетах указали 53 медицинских аборта, из них в бюджетных учреждениях здравоохранения

были сделаны 60,3%, в частных клиниках — 39,6% ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $p = 0,6$ ).

Пациентки с туберкулезом легких для прерывания беременности выбирали частную клинику по причине более быстрого обследования в ней (в 29,3% случаев) либо ввиду отсутствия излишнего любопытства к состоянию здоровья женщины у медицинского персонала (в 39,0% случаев). В группе сравнения в частную клинику обратились 39,6% женщин ( $\chi^2 = 1,573$ ;  $p = 0,76$ ), преимущественно из-за сильной занятости и больших временных затрат на проведение необходимых медицинских обследований перед медицинским абортом в государственных учреждениях.

Нужно заметить, что большинство женщин в обеих группах для выполнения медицинского аборта обращались в государственные медицинские учреждения. Интересен факт, что 24,4% больных туберкулезом легких обращаются туда, поскольку опасаются осложнений и считают, что в государственных учреждениях риск развития интра- и послеоперационных осложнений ниже; среди здоровых женщин такого мнения придерживались 31,4% ( $\chi^2 = 0,98$ ;  $p = 0,89$ ). Респондентки называли и другие причины обращения в государственные учреждения: минимальные затраты — в основной группе 15,1% пациенток, в группе сравнения 24,1% ( $\chi^2 = 2,33$ ;  $p = 0,25$ ); большее доверие к медицинскому персоналу — 3,5% и 3,7% участниц соответственно ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $p = 0,874$ ). В группе здоровых женщин 14,4%, а среди больных туберкулезом легких 11,3% респонденток хотели бы обратиться в частную клинику, но их останавливали большие материальные затраты ( $\chi^2 = 36,6$ ;  $p < 0,0001$ ). В основной группе 19,4% участниц для прерывания беременности обращались в городскую больницу № 8 по направлению противотуберкулезной службы.

В результате анкетирования было выявлено, что у 32,4% женщин, больных туберкулезом легких, после последнего медицинского аборта возникли различные осложнения. Так, 28,9% пациенток указывали на наличие в анамнезе послеоперационного кровотечения в связи с формированием гематометры, 66,7% — на повышение температуры тела и тянущие боли внизу живота и 4,4% — на остатки плодного яйца. У остальных 67,6% женщин никаких осложнений не было.

В группе сравнения на медицинские аборт с осложнениями указывали 4,5% женщин ( $\chi^2 = 4,497$ ;  $p = 0,04$ ). В данной группе послеоперационные кровотечения, связанные с наличием гематометры, выявлены в анамнезе у 22,2% ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p = 0,9$ ), эндометрит — у 55,6% ( $\chi^2 = 0,4$ ;  $p = 0,8$ ), остатки плодного яйца — у 22,2% респонденток ( $\chi^2 = 3,4$ ;  $p = 0,6$ ).

Практически всем женщинам, которым делали аборт, назначалась антибактериальная терапия с целью профилактики послеабортных осложнений. Среди женщин, больных туберкулезом легких, 21,6% пациенток игнорировали предупреждения акушеров-гинекологов о необходимости приема антибактериальных средств после проведения медицинского аборта, так как считали, что противотуберкулезных средств достаточно. Примерно на 2–3-и сутки у них возникали тянущие боли внизу живота, мутные выделения из половых путей и повышалась температура тела. При амбулаторном лечении пациентки с данными жалобами обращались к участковым гинекологам, а при лечении в противотуберкулезном стационаре — к лечащему врачу-фтизиатру с дальнейшим переводом в гинекологическое отделение больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска. У всех обратившихся женщин был диагностирован эндометрит, по поводу чего было назначено лечение. В группе сравнения в 13,2% случаев антибактериальную терапию после медицинского аборта не назначали ( $\chi^2 = 2,2$ ;  $p = 0,8$ ). У больных туберкулезом легких ( $n = 30$ ) и у здоровых женщин ( $n = 5$ ) эндометрит был связан с отсутствием антибактериальной терапии после прерывания беременности ввиду отказа от нее или ее неназначения.

При оценке отношения медицинских работников родильных домов к женщинам в группах исследования были полу-

чены следующие данные. Большинство женщин основной группы и группы сравнения отметили хорошее отношение к себе: 69,5% и 94,0% соответственно ( $\chi^2 = 10,03$ ;  $p < 0,001$ ). На плохое отношение чаще жаловались женщины с туберкулезом легких: 8,0% против 1,0% среди здоровых женщин ( $\chi^2 = 15,2$ ;  $p < 0,0001$ ).

Установлено, что 59,0% пациенток с туберкулезом легких говорили участковому врачу-гинекологу о своем заболевании, а 41,0% скрывали диагноз. Обнаружено также, что 30,0% участниц основной группы не считали нужным информировать половых партнеров о своем заболевании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для женщин, больных туберкулезом легких, характерен невысокий образовательный уровень. Каждая вторая из них отмечает отсутствие постоянного полового партнера, каждая третья склонна к случайным половым связям, каждая четвертая не предохраняется от нежеланной беременности. По нашим данным, у больных туберкулезом легких женщин репродуктивного возраста часто регистрируют ИППП, аногенитальную герпетическую инфекцию, а также гепатит типов В и С и ВИЧ-инфекцию.

Ввиду отсутствия или неэффективности контрацепции у женщин с активным туберкулезом легких фертильность выше, чем в группе здоровых женщин; при этом беременности чаще заканчиваются медицинскими и самопроизвольными абортами. Выявлено, что женщины с активным туберкулезом легких, обращающиеся в частные клиники для прерывания беременности, предпочитают их по причине возможности ускоренного обследования. Многие из них скрывают наличие заболевания не только от полового партнера, но и от врача акушера-гинеколога, к которому обращаются за медицинской помощью.

Полученные данные целесообразно использовать при разработке мер по улучшению репродуктивного здоровья женщин, страдающих туберкулезом легких, и для совершенствования профилактики этого социально значимого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глазкова И. В. Научное обоснование мероприятий по профилактике туберкулеза среди женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 22 с.
2. Дикке Г. Б., Ерофеева Л. В., Яроцкая Е. Л. От кюветки до таблетки. Артифициальный аборт: российские реалии // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2011. № 1. С. 20.
3. Жученко О. Г., Радзинский В. Е. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких.* 2004. № 7. С. 58–62.
4. Какорина Е. П., Слепушенко И. О. Об укреплении здоровья трудоспособного населения // *Здравоохранение.* 2009. № 4. С. 17–22.
5. Кравченко Е. Н., Мордык А. В., Валеева Г. А., Пузырёва Л. В. Особенности течения беременности и родов после перенесенного туберкулеза в зависимости от сроков клинического излечения // *Уральский мед. журн.* 2014. № 1 (115). С. 60–65.
6. Межевитинова Е. А., Хамошина М. Б., Руднева О. Д., Иванова Е. В. и др. Гормональная контрацепция у женщин высо-

кого риска: пути решения проблемы // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012. № 3. С. 41–47.

7. Нечаева О. Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность // *Мед. алфавит. Эпидемиология и гигиена.* 2013. № 4 (24). С. 7–12.
8. Паролина Л. Е., Завлев Л. Е., Морозов Т. И. Медико-социальные проблемы современных больных туберкулезом: монография. Саратов, 2003. С. 56–82.
9. Скачкова Е. И., Шестаков М. Г., Темирджанова С. Ю. Динамика и социально-демографическая структура туберкулеза в Российской Федерации, его зависимость от уровня жизни // *Туберкулез и болезни легких.* 2009. № 7. С. 4–8.
10. Стольникова И. И., Евстифеева Е. А., Борисова Е. В., Филиппченкова С. И. и др. Риски репродуктивного здоровья женщины: проектный подход и здоровьесберегающие технологии // *Мед. альманах.* 2013. № 5 (30). С. 30–32.
11. Somma I. D. Gender in tuberculosis research // *Department of Gender, Women and Health Family and Community Health, World Health Organization. Geneva, 2005.* 49 p. 

Библиографическая ссылка:

Кравченко Е. Н., Мордык А. В., Пузырёва Л. В., Валеева Г. А. Репродуктивное здоровье женщин с активным туберкулезом легких // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 1 (102). С. 5–8.

# Синдром гиперандрогении у молодых женщин: клинические возможности комбинированных оральных контрацептивов

М. Б. Хамошина<sup>1</sup>, И. Г. Шестакова<sup>1</sup>, Г. Б. Дикке<sup>1</sup>, Л. А. Кайгородова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

**Цель обзора:** обозначить наиболее важные для клинициста аспекты заболеваний, ассоциированных с развитием синдрома гиперандрогении (СГА) и/или с гиперандрогенизмом, у молодых потенциально фертильных женщин, возможности их терапии и профилактики репродуктивно значимых соматических нарушений с использованием КОК, содержащих прогестагены с антиандрогенными свойствами.

**Основные положения.** Гиперандрогенизм — одна из наиболее частых эндокринопатий у девочек-подростков и молодых женщин. Причинами развития СГА могут быть различные заболевания, в том числе опухоли яичников и надпочечников, что требует обязательного обследования и уточнения диагноза до начала терапии, порой с привлечением смежных специалистов.

Препаратами первой линии у молодых фертильных женщин служат КОК, в состав которых входят прогестагены с антиандрогенным эффектом. Они могут назначаться на длительное время для лечения акне, гирсутизма, а также на 6–12 месяцев с целью коррекции гиперандрогенизма на этапе прегравидарной подготовки. Персонализированный выбор КОК у пациенток подросткового и молодого возраста определяют наличие показаний в инструкции и потребность в реализации дополнительных эффектов, значимых для репродуктивного здоровья. Важным преимуществом для молодых женщин обладают КОК, содержащие дроспиренон и Метафолин®, которые позволяют планировать беременность на фоне нормогормонемии и отсутствия дефицита фолатов.

**Заключение.** При обращении молодой женщины с проявлениями СГА или подтвержденным гиперандрогенизмом первым шагом клинициста является постановка диагноза для обоснования эффективной и безопасной терапии. Выбор препарата и длительность лечения должны быть персонализированы и согласованы с пациенткой с учетом фертильных планов. Препараты первой линии в молодом возрасте — КОК, содержащие Метафолин®: помимо достижения нормоандрогенемии, они доказательно способствуют снижению у будущей матери и ее ребенка риска заболеваний и нарушений, ассоциированных с гипергомоцистеинемией и дефицитом фолатов.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, гирсутизм, акне, алопеция, синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы, антиандрогены, дроспиренон.

## Androgen Excess Syndrome in Young Women: Clinical Potential of Combined Oral Contraceptives

M. B. Khamoshina<sup>1</sup>, I. G. Shestakova<sup>1</sup>, G. B. Dikke<sup>1</sup>, L. A. Kaigorodova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok

**Objective of the Review:** To identify the most important issues, from the clinician's perspective, related to disorders that are associated with androgen excess syndrome (AEXS) and/or hyperandrogenism in young, potentially fertile women, the treatment options for such disorders, and the use of combined oral contraceptives (COC) containing progestagens with antiandrogenic properties to prevent medical disorders that may affect reproductive health.

**Key Points:** Hyperandrogenism is one of the most common endocrine disorders in teenage girls and young women. Androgen excess syndrome can be caused by a number of diseases, including ovarian and adrenal tumors. That is why, before treatment starts, an examination must be performed to clarify the diagnosis; the participation of doctors specialized in related fields may be necessary. For young fertile women, the preparations of choice are COC containing progestagens with antiandrogenic properties. They can be administered for a long time to treat acne and hirsutism or can be used for 6–12 months to treat hyperandrogenism as part of a preconception care plan. For teenage and young patients, the individualized choice of COC is determined by whether prescribing information includes these indications and by the need for additional effects that are important for reproductive health. Combined oral contraceptives containing drospirenone and Metafolin® provide young women with an important benefit — they allow them to plan their pregnancies knowing their folate levels and blood hormone levels are normal.

**Conclusion:** When consulting young women who have presented with AEXS manifestations or confirmed hyperandrogenism, the first step for a clinician is to make the right diagnosis in order to choose the most appropriate, effective and safe treatment. The choice of a preparation and the duration of treatment should be personalized and agreed upon with the patient, based on her reproductive plans. For young women, first-line preparations are Metafolin®-containing COC. Apart from normalizing blood androgene levels, these medications have been proven to reduce the risk of diseases and conditions associated with hyperhomocysteinemia and folate deficit in the mother and her future baby.

**Keywords:** hyperandrogenia, hirsutism, acne, alopecia, polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives, antiandrogens, drospirenone.

В настоящее время в России, продолжающей балансировать на грани демографической пропасти, сохраняет особую остроту проблема качества репродуктивного здоровья молодых женщин, еще не выполнивших свои репродуктивные планы [4, 8]. Это во многом обусловлено особенностями образа жизни и низкой медицинской актив-

ностью будущих матерей, однако важным фактором является также высокая распространенность среди них хронических болезней органов и систем, непосредственно отвечающих за реализацию репродуктивной функции, включая готовность к беременности, контроль за течением гестационного периода, деторождение и грудное вскармливание [6, 10, 11].

**Дикке Галина Борисовна** — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru (Окончание на с. 10.)

К таким болезням в полной мере относятся заболевания эндокринной системы, нарушения обмена веществ и расстройства питания, которыми, по данным официальной статистики, в 2013 г. страдал каждый 95-й россиянин [3].

Одной из наиболее частых эндокринопатий у девушек-подростков и женщин возрастной группы 20–25 лет, которых принято относить к молодежи, является гиперандрогенизм — избыточное количество андрогенов в крови [9, 11, 16, 36]. С точки зрения клинициста в гинекологической практике более правильно говорить о синдроме гиперандрогении (СГА), который определяют как наличие у женщин клинических признаков, характерных для мужчин, таких как гипертрихоз и/или гирсутизм, себорея, акне, алопеция, барифония, маскулинизация, гипертрофия клитора, гиперплазия перстневидного хряща (кадык). СГА у женщин также ассоциируется с гипоплазией молочных желез и матки и нарушениями менструального цикла, преимущественно по типу олиго-аменореи [1, 9].

**Цель обзора:** обозначить наиболее важные для клинициста аспекты заболеваний, ассоциированных с развитием СГА и/или с гиперандрогенизмом, у молодых потенциально фертильных женщин, возможности их терапии и профилактики репродуктивно значимых соматических нарушений с использованием КОК, содержащих прогестагены с антиандрогенными свойствами.

Среди аспектов, важных для практического врача, следует выделить высокую частоту и социальную значимость андрогензависимых дерматопатий (акне, себорея, гипертрихоз, гирсутизм), бесплечивый характер и разнообразие расстройств менструации (опсоменорея, гипомеменорея, мено-/метроррагия, первичная/вторичная аменорея и дисменорея), необходимость исключить опухолевый генез гиперандрогении, а также тот факт, что гиперандрогенизм у потенциально фертильных женщин требует терапии на прекоцепционном этапе (ввиду высокого риска невынашивания, вероятности нарушений половой дифференцировки плода женского пола) [7, 12, 36, 38].

Основными источниками андрогенов в женском организме служат яичники и надпочечники. Однако андрогены также продуцируются в коже и жировой ткани, в связи с чем их уровни в крови не всегда коррелируют с клиническими проявлениями гиперандрогении [45]. Под термином «гиперандрогения» зачастую понимают и лабораторные изменения, и клинические признаки избытка андрогенов, что отражено в Роттердамских критериях постановки диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [1]. Как у всех половых стероидных гормонов, видимые проявления андрогензависимых эффектов со стороны органов-мишеней обусловлены интегральным влиянием нескольких факторов: общего количества андрогенов, продуцируемых эндокринными железами и другими источниками их синтеза (существенное значение, например, имеет количество периферической жировой ткани); скорости и интенсивности процессов синтеза стероидов (которые отчасти зависят от

функции щитовидной железы и концентрации инсулина); уровня транспортного белка — стероидсвязывающего глобулина (ССГ), предопределяющего долю свободных фракций андрогенов, и, наконец, активности 5 $\alpha$ -редуктазы [1].

Наиболее частыми симптомами гиперандрогении у подростков и молодых женщин являются гипертрихоз/гирсутизм и акне. С этими жалобами, на первый взгляд, не имеющими прямого отношения к гинекологическим проблемам, они нередко обращаются именно к гинекологу. По данным профилактических осмотров, среди девушек 13–18 лет акне выявляют у 64,9%, себорею — у каждой третьей (31,3%), гипертрихоз — у 41,2%, гирсутизм — у каждой десятой (9,2%) [11]. Пациенток с дерматологическими проявлениями гиперандрогении всегда необходимо обследовать, поскольку причинами таких проявлений могут оказаться андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, которые имеют значительный риск озлокачествления (25–50%) и требуют хирургического вмешательства [1, 22, 33]. Что должно насторожить клинициста в этом отношении? Наличие симптомов эстрогенного дефицита; внезапная, как правило вторичная, аменорея (может быть и метроррагия, это зависит от гистологического строения опухоли); дефеминизация (уменьшение размеров молочных желез, сокращение объема жировых отложений на бедрах, гипоплазия матки), сменяющаяся маскулинизацией (изменение телосложения с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер) и грубой вирилизацией (прогрессирующий гирсутизм, алопеция, барифония, гипертрофия клитора) вкупе с наличием образования в придатках. Одна из наших пациенток, девушка 15,5 лет с адренобластомой левого яичника, была направлена в клинику на оперативное лечение с диагнозом: адреногенитальный синдром, киста левого яичника. Именно так гинеколог женской консультации трактовал совокупность ярких клинических проявлений, в том числе образование в малом тазу, исходившее из левого яичника, гипоплазию молочных желез и матки, первичную аменорею, выраженную гипертрофию клитора, барифонию и клинико-лабораторные признаки вульвовагинальной атрофии [38].

К счастью, в большинстве случаев гиперандрогения носит не опухолевый, а функциональный характер. Ее причинами могут быть СПКЯ, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, наряду с этим часто употребляют термин «адреногенитальный синдром»), болезнь/синдром Иценко — Кушинга, гиперпролактинемия, акромегалия, гипоталамо-гипофизарный и/или метаболический синдром, нервная анорексия, шизофрения, врожденные нарушения половой дифференцировки (неполная форма тестикулярной феминизации, неполная маскулинизация, смешанная форма дисгенезии гонад). Повышение чувствительности рецепторов органов-мишеней (идиопатический гирсутизм) и транспортная форма (снижение уровня ССГ) тоже требуют особого внимания клинициста на этапе диагностического поиска [1]. Поэтому в каждом случае очень важно тщательно собрать анамнез, провести осмотр и назначить адекватное обследование пациентки.

**Кайгородова Лилия Андреевна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России, засл. врач РФ, к. м. н., доцент. 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Хамошина Марина Борисовна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tbaх999@mail.ru

**Шестакова Ирина Геннадьевна** — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: i\_shestakova@yahoo.com

(Окончание. Начало см. на с. 9.)

На этапе сбора анамнеза следует уточнить время появления симптомов и жалоб, характер расстройств менструации и нарушений репродуктивной функции, а также эффективность ранее назначавшегося лечения. При осмотре пациентки, помимо факта наличия, локализации, характера и степени выраженности акне и избыточного оволосения, гинекологу важно получить антропометрические данные (ИМТ, окружность талии, окружность бедер и отношение талия/бедро), выявить симптомы гипогонадизма и вирилизации.

Весьма распространенным симптомом/жалобой является жирная себорея — усиление продукции кожного сала под влиянием андрогенов в характерных, так называемых себорейных зонах (лицо, особенно носогубный треугольник и лоб, передняя поверхность грудной клетки, спина, плечи, волосистая часть головы). Волосистая часть головы должна привлечь внимание еще и в силу необходимости исключить алопецию — андрогензависимое облысение, обусловленное инволюцией терминальных волос до коротких, тонких, пушкового типа, при котором развивается диффузное выпадение волос на стадии телогена. Ее проявления не всегда заметны, для их обнаружения необходим целенаправленный поиск, в то время как акне обычно видно сразу. Акне определяют как хроническое заболевание кожи с возникновением на ней элементов, представленных открытыми и закрытыми комедонами, пустулами, папулами, кистами, сливными воспалительными инфильтратами [48]. Следует подчеркнуть, что диагноз акне — компетенция дерматолога или дерматокосметолога. Локализация типичных «гинекологических» акне — лоб, носогубный треугольник и области вдоль челюстей.

При осмотре пациенток с усиленным/избыточным ростом волос приходится учитывать их конституциональные черты и этническую принадлежность. Так, у азиатских женщин по сравнению с женщинами из Средиземноморского региона гораздо меньше волос на теле, даже если уровни андрогенов у них сопоставимы. Особенно важно отличать гирсутизм от гипертрихоза: при гирсутизме усилен рост андрогензависимых терминальных плотных и пигментированных волос в типичных для мужчин областях тела — над верхней губой, на подбородке («усы — борода — бакенбарды»), на грудной клетке, спине, в нижней части живота, на внутренней поверхности бедер, ягодицах [33]. Поставить диагноз гирсутизма помогает шкала Ферримана — Голлвея, в соответствии с которой рост волос оценивается по четырехбалльной шкале в 11 областях: верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, бедро, предплечье, голень. В результате суммарного набора баллов выводится гирсутное число: от 1 до 6 баллов соответствуют нормальному оволосению, оволосение при значениях от 7 до 12 баллов включительно оценивают как пограничное, при более чем 12 баллах ставят диагноз гирсутизма.

Алгоритм обследования пациенток с СГА предусматривает исключение его органических причин, подтверждение/исключение СПКЯ — самой частой причины гирсутизма (75–80%), оценку сопутствующих метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности), более характерных для СПКЯ, акромегалии, гиперпролактинемии, метаболического синдрома или гипоталамической дисфункции, а также окончательную формулировку диагноза, что дает основания для выбора терапии [1, 45, 51].

Для этого используют лабораторные и инструментальные методы диагностики, прежде всего исследование в сыво-

ротке крови уровней общего (и свободного) тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА). Именно эти показатели вкпе с данными УЗИ необходимы для исключения андрогенсекретирующей опухоли яичника или овариального гипертекоза. Следует подчеркнуть, что при выявлении опухоли надпочечников УЗИ по своей диагностической ценности уступает МРТ и КТ.

Согласно рекомендациям Androgen Excess and PCOS Society, анализ уровней андрогенов в сыворотке крови необходимо выполнять всем женщинам с гирсутизмом [32].

Если предполагается оценить уровни андрогенов у пациентки, которая недавно применяла комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) — таблетки, пластырь или вагинальное кольцо, — то исследование должно проводиться не ранее чем через 8–12 недель после окончания их применения. Следует принимать во внимание заведомо ожидаемое повышение уровня ССГ на фоне приема КГК, в состав которых входят эстрогены.

Для верификации ВДКН важным лабораторным тестом остается определение содержания 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови, которое входит в обязательный перечень исследований гормонального скрининга при СГА. При ВДКН его уровень, как правило, стойко повышен. Характерно также увеличение концентрации ДГЭА, однако диагностическая значимость рутинного гормонального исследования ниже, чем у пробы с синактеном — аналогом адренокортикотропного гормона, стимулирующим увеличение секреции 17-ОН-прогестерона и кортизола (при ВДКН уровень сывороточного 17-ОН-прогестерона возрастает, а уровень кортизола — нет). Наиболее же информативным методом признано молекулярно-генетическое тестирование, позволяющее выявить мутации гена CYP21 [1].

Часто встречающейся эндокринопатией у женщин, показательной в отношении клинических проявлений гиперандрогении (70–80% наблюдений), является СПКЯ [1, 16, 31, 32]. Для верификации СПКЯ European Society of Human Reproduction and Embryology и American Society for Reproductive Medicine в прошлом десятилетии (Роттердам, 2003) были предложены следующие критерии, вошедшие в историю как Роттердамские:

- олигоменорея и/или ановуляция;
- клиническая (гирсутизм, акне) и/или биохимическая гиперандрогения (повышение концентрации в крови тестостерона, андростендиона и/или ДГЭА);
- при УЗИ: поликистозные яичники ( $\geq 12$  фолликулов диаметром 2–9 мм в каждом яичнике), объем яичника более 10 мм<sup>3</sup> [1].

Наличие по крайней мере двух из трех перечисленных признаков после исключения других заболеваний, которые могут приводить к нарушению менструального цикла и к избыточной продукции андрогенов, позволяло практикующему врачу поставить искомым диагноз СПКЯ. В последние годы диагностическая значимость этих критериев подверглась сомнению, прежде всего ввиду вариабельности признаков в популяции, а также в связи с недооценкой роли инсулинорезистентности, выявляемой порой даже при отсутствии ожирения, которое наблюдается у 50% женщин, страдающих СПКЯ.

В последние годы выделяют четыре фенотипа СПКЯ:

- классический тип 1 (53,9%), при котором сочетаются клиническая/биохимическая гиперандрогения, типичные признаки поликистозных яичников при УЗИ и олиго-аменорея/ановуляция;

- классический тип 2 (8,9%), для которого характерны клиническая/биохимическая гиперандрогения и олиго-аменорея/ановуляция;
- овулирующие СПКЯ (28,8%) с сочетанием признаков клинической/биохимической гиперандрогении и типичных ультразвуковых критериев поликистозных яичников;
- нормоандрогенные СПКЯ (8,4%), при этом фенотипе присутствуют ультразвуковые критерии поликистозных яичников, олиго-аменорея и ановуляция [12, 19, 28].

С современных позиций при подозрении на СПКЯ к рассмотренному объему клинико-анамнестического обследования с учетом особенностей и риска метаболических нарушений необходимо добавить определение концентраций глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак (в одной порции венозной крови) и/или проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г сухой глюкозы для исключения инсулинорезистентности. При этом тест более юридически значим: он дает возможность выявить повышение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе и даже верифицировать сахарный диабет при превышении соответствующих референтных значений тощачкового или стимулированного уровня глюкозы. Безусловно, необходимо исследовать и показатели липидного обмена: холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, а также, по показаниям, проконсультировать пациентку у невролога, окулиста, психотерапевта [34, 51].

Для купирования симптомов гиперандрогении у молодых женщин, особенно не планирующих беременность в ближайшее время, в качестве терапии первой линии ведущие гинекологические сообщества, такие как Androgen Excess and PCOS Society, European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine, Endocrine Society, рекомендуют назначать КГК, прежде всего КОК [15, 32, 34, 39, 45, 49]. В этом отношении клиницисту важны четыре грани проблемы:

- потребность в контрацепции у женщин, уже имеющих андроген-ассоциированные изменения кожи и ее придатков;
- появление андроген-ассоциированных изменений кожи и ее придатков на фоне применения гормональных препаратов;
- контрацепция у женщин, получающих терапию ретиноидами;
- КОК как метод системного лечения акне и/или гирсутизма.

Современные КОК представлены комбинациями эстрогена (этинилэстрадиол (ЭЭ)/эстрадиол) и прогестагенов различных классов. Приоритет их использования у женщин с андроген-ассоциированными изменениями кожи и ее придатков обусловлен фармакологическими возможностями этого тандема [5, 9, 10, 12]. Любые КОК более эффективны, чем плацебо [15], поскольку они снижают сывороточные уровни андрогенов за счет следующих механизмов:

- супрессии выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ), прямого подавления ЛГ-зависимой секреции андрогенов в яичниках;
- стимуляции выработки в печени ССГ и повышения за счет этого связанных с белком фракций андрогенов, следствием чего будет уменьшение концентрации в крови свободных, биологически активных, андрогенов;
- небольшого снижения секреции надпочечниковых андрогенов;

- умеренного подавления связывания андрогенов с их рецепторами в тканях-мишенях за счет снижения активности 5 $\alpha$ -редуктазы и продукции 5 $\alpha$ -дигидротестостерона.

Первые три механизма характерны для всех КОК. Однако последний присущ лишь антагонистам андрогеновых рецепторов, к которым относят ципротерона ацетат (ЦПА), дроспиренон (ДРСП) и диеногест, а также блокаторам 5 $\alpha$ -редуктазы: ЦПА, ДРСП, диеногесту, хлормадина ацетату. Наряду с гестагенами III поколения (дезогестрел и гестоден) они демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с КОК, содержащими гестагены I и II поколений [1, 9, 15, 44, 45].

«Золотым стандартом» антиандрогенной терапии признан ЦПА, вместе с тем сопоставимые с ЦПА клинические и биохимические эффекты демонстрирует ДРСП [11, 18, 47]. Этот прогестаген — производное спиронолактона, зарегистрированного во многих странах как средство для терапии гирсутизма, — обладает рядом преимуществ, важных для подростков и молодых женщин [20, 30, 47]. В исследовании INAS показано, что КОК, в состав которого входит ДРСП (Джес), в режиме приема «24 + 4» у подростков проявляет вдвое более высокую контрацептивную эффективность в сравнении с КОК в режиме «21 + 7»: относительный риск составил 2,5 (95%-й ДИ: 2,1–2,9) против 5,1 (95%-й ДИ: 3,7–6,8) [30].

Рандомизированные клинические исследования на здоровых добровольцах и пациентках, страдающих СПКЯ, показали, что терапия препаратами, содержащими ДРСП, сопровождается снижением веса в среднем на 1,2–1,4 кг в год ( $p < 0,001$ ), перераспределением подкожной жировой клетчатки по женскому типу, а также способствует нормализации аппетита у женщин с предменструальным синдромом (ПМС) и гиперандрогенией [2, 43]. Известно, что при ПМС две трети женщин за 10–12 дней до начала менструации отмечают увеличение количества невоспалительных и воспалительных (предменструальных) акне, что обусловлено микроотеком кожи в области устья сально-волосяного фолликула и усугублением нарушения оттока кожного сала. КОК, содержащие ДРСП, прогестаген с выраженным антиминералокортикоидным эффектом, в этом случае имеют несомненные преимущества.

Принципы подбора КОК для системной терапии акне и гирсутизма включают:

- необходимость в надежной контрацепции (при наличии у препарата соответствующих терапевтических показаний это необязательно, но пациентку следует предупредить о наличии контрацептивного эффекта в течение всего периода терапии);
- отсутствие противопоказаний [50];
- консультацию дерматолога-косметолога (диагноз, исключение демодекоза);
- консультацию гинеколога-эндокринолога (обследование, дифференциальная диагностика);
- персонализированный выбор антиандрогена, входящего в состав КОК.

Следует подчеркнуть, что терапевтическую эффективность при акне и гирсутизме оценивают по купированию/уменьшению клинических проявлений, а не по динамике лабораторных показателей. Для акне минимальный срок лечения, позволяющий делать выводы о его эффективности, — 3 месяца, при гирсутизме — 6 месяцев [32, 42, 44, 48].

Выбор конкретного препарата при СА у пациенток молодого возраста определяется наличием показаний в инструкции (соответствующих диагнозу в медицинской документации), отсутствием противопоказаний, степенью тяжести

заболевания и доказанной эффективностью. Вместе с тем важную роль играют наличие сопутствующей терапии, клинически значимые ограничения или метаболические риски, в частности нарушения жирового и углеводного обмена [20, 27, 41, 50].

Для лечения акне наряду с антиандрогенами традиционно применяются антибиотики и системные ретиноиды. При этом терапевтический вектор лечения антибиотиками направлен на борьбу с *Propionibacterium acnes* и воспалением, ретиноиды влияют на салообразование (что в полной мере присуще антиандрогенам), фолликулярный гиперкератоз и воспаление. Пациентки, получающие системные ретиноиды, нуждаются в самой надежной контрацепции, поскольку эти препараты абсолютно тератогенны и вдобавок довольно гепатотоксичны. Контрацептивная защита им необходима уже за месяц до начала терапии, в течение всего периода лечения и как минимум на протяжении месяца после окончания терапии. При этом должны быть использованы надежные методы как таковые, вовсе не обязательно рекомендовать одновременный прием КОК с антиандрогенами, которые сами по себе являются вариантом эффективного лечения.

Особую группу молодых женщин с СГА представляют пациентки с СПКЯ. Использование КОК в этой когорте способствует коррекции менструального цикла, снижает риск гиперплазии и рака эндометрия (который у таких женщин в 3 раза превышает популяционный), а также позволяет одновременно лечить и акне, и гирсутизм при наличии таких [39, 42]. В отношении пациенток с СПКЯ интересен тот факт, что КОК снижают продукцию андрогенов в яичниках даже в условиях выраженной инсулинорезистентности.

Вместе с тем влияние КОК на углеводный обмен при СПКЯ до сих пор является темой для дискуссии. В нескольких исследованиях показано, что наличие у прогестагена в составе КОК андрогенных свойств может оказывать большее влияние на углеводный метаболизм, чем доза ЭЭ [40, 44]. Есть данные, что при ожирении у пациенток с СПКЯ КОК негативно влияют на толерантность к глюкозе, а при нормальной массе тела такой эффект отсутствует [45, 47]. В Кокрейновском систематическом обзоре 31 исследования не выявлено существенного влияния КОК на метаболизм углеводов [35]. В этой связи значимым для клинициста представляется то, что в продолжительных исследованиях с участием здоровых женщин не зафиксировано увеличения частоты развития сахарного диабета 2 типа на фоне приема КОК как в общей популяции женщин, так и в подгруппе с гестационным диабетом в анамнезе [43, 44, 48], а взаимосвязь между приемом КОК и повышением риска осложнений сахарного диабета не выявлена [41, 43].

Практическому врачу при принятии решения о назначении КОК следует опираться на Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2009), а теперь уже и на адаптированные к отечественной системе здравоохранения Российские национальные критерии приемлемости методов контрацепции (2012). В настоящее время в мире КОК не противопоказаны при неосложненных формах сахарного диабета и при ожирении [50].

В рекомендациях Европейского форума дерматологии (2012) указано, что «даже при отсутствии эндокринных отклонений женщины с угревой болезнью могут получить дополнительный эффект от гормональной терапии» [44]. Это

в полной мере касается КОК, содержащих комбинацию 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Джес, Джес Плюс), которые, помимо снижения всех типов угревых поражений (уровень доказательности — А) [23, 43, 45, 49], обладают лечебными свойствами при ПМС (уровень доказательности — А). Подобным эффектом обладает и комбинация 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Ярина, Ярина Плюс) [35]. В настоящее время показано, что КОК, содержащие ДРСП, не повышают артериальное давление [20, 27].

Использование КОК у молодых фертильных женщин имеет целый ряд преимуществ и дополнительных выгод, связанных с доказанным положительным влиянием препаратов этого класса на репродуктивное здоровье на популяционном уровне [12, 13]. КОК эффективно (уровень доказательности — А) предупреждают непланируемую беременность и аборт, снижая тем самым акушерский и перинатальный риск; регулируют менструальный цикл и менструальную кровопотерю; купируют дисменорею и ПМС; ликвидируют гипоэстрогению, гиперандрогению; улучшают внешность и качество жизни; снижают риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, анемии, частоту госпитализаций и оперативных вмешательств по поводу кист яичников, апоплексии яичников, ВЗОМТ, маточных кровотечений; уменьшают частоту рака эндометрия, яичников, нераковых заболеваний молочной железы и повышают эффективность прегравидарной подготовки [5, 9, 10, 12, 14, 21, 47].

С учетом предстоящего материнства особую роль у подростков и молодых женщин играют КОК, фортифицированные фолатами, содержащие ЭЭ и ДРСП. В состав Джес Плюс входят 20 мкг ЭЭ, 3 мг ДРСП и 451 мкг левомефолата кальция — Метафолин<sup>®</sup>, активного метаболита фолиевой кислоты, дотация которого позволяет нивелировать возможное влияние генетических дефектов фермента метилтетрагидрофолатредуктазы на степень активности фолиевой кислоты (451 мкг Метафолин<sup>®</sup> соответствуют 400 мкг фолиевой кислоты — дозе, рекомендуемой к приему на этапе прекоцепции в течение минимум 3 месяцев). В состав препарата Ярина Плюс включены 30 мкг ЭЭ, 3 мг ДРСП и 451 мкг Метафолин<sup>®</sup> [7, 24].

Наряду с эффективной профилактикой аборта, непланируемой беременности и их осложнений КОК, содержащие ДРСП и Метафолин<sup>®</sup>, имеют показания для лечения акне и ПМС (Джес Плюс), коррекции дефицита витамина В<sub>9</sub>, доказанную терапевтическую эффективность при гирсутизме и гипергомоцистеинемии, а также достоверно снижают риск фолатзависимых пороков развития плода, наследственных синдромов, онкологических заболеваний и аутизма у детей [45–49].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) встречаются не столь часто (5–60 случаев на 10 000 новорожденных), однако каждый случай — это трагедия для семьи и общества. ДНТ могут иметь генетическую подоплеку, но чаще всего они фолатзависимы — все факторы окружающей среды, которые снижают уровень фолатов в организме матери в период зачатия, повышают риск их возникновения. В когорте молодых женщин приобретают особую значимость такие факторы риска, как образование, возраст (в особенности моложе 20 лет), а также социально-экономический статус [23, 24–26, 28, 37, 40].

Важной для практического врача следует признать подтвержденную биоэквивалентность препаратов Джес и Джес Плюс, равно как и Ярина и Ярина Плюс. Два исследования биоэквивалентности и два больших клинических исследе-

<sup>1</sup> Кальция левомефолат (Метафолин<sup>®</sup>) поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария, владеющей лицензией на данный препарат. Метафолин<sup>®</sup> — зарегистрированный товарный знак компании MerckKGaA, Германия.

дования, проведенных в Европе и в США, показали, что метаболизм ЭЭ и ДРСП не меняется при одновременном использовании Метафолин® и, наоборот, фармакодинамика Метафолин® и фолиевой кислоты сопоставима при долгосрочном исследовании. При ежедневном приеме Джес Плюс и Ярина Плюс способствуют достижению уровня фолатов в эритроцитах и плазме крови выше 906 нмоль/л, что ассоциировано с очень низким риском ДНТ, а их прием в течение полугода в 89,3% случаев гарантирует поддержание этого уровня на протяжении 20 недель после отмены препаратов [17, 19, 29]. Дополнительной выгодой длительного приема Метафолин® молодыми женщинами следует считать и доказанное (уровень доказательности для дозы 113 мкг/сут — А) снижение уровня гомоцистеина, что особенно важно для пациенток с СПКЯ [46, 49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один из крупнейших русских историков профессор Московского университета Василий Осипович Ключевский сказал: «У хорошего доктора лекарство не в аптеке, а в его собственной голове». В условиях современного информационного бума клиницисту достаточно сложно быть

в курсе самых последних новостей относительно фармацевтических препаратов, которые к тому же не всегда сразу приобретают легитимность для использования в широкой практике. Что же сегодня определяет тактику практического врача при обращении молодой женщины с проявлениями синдрома гиперандрогении? Прежде всего необходимо ее обследовать с целью уточнения причины гиперандрогении, постановка конкретного диагноза/диагнозов, что позволяет обосновать назначение соответствующей эффективной и безопасной терапии, первой линией которой являются КОК. Выбор препарата и длительность лечения должны быть персонализированы и согласованы с пациенткой с учетом ее фертильных планов. Следует учитывать как эстетические возможности современных КОК, содержащих антиандрогены, так и лечебно-профилактические свойства препаратов, в состав которых входит Метафолин®. КОК, фортифицированные фолатами, помимо возможности достижения нормоандрогенемии в рамках прегравидарной подготовки (в течение минимум 6 месяцев), доказательно способствуют снижению у будущей матери и ее ребенка риска заболеваний и нарушений, ассоциированных с гипергомоцистеинемией и дефицитом фолатов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Шереметьева Е. В., Дедов И. И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: научно-практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2014. 56 с.
2. Кузнецова И. В. Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном // *StatusPraesens*. 2014. № 2 (19). С. 86–92.
3. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/ZDOR/Sdp2013.Bfs.Publisher/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Sdp2013.Bfs.Publisher/index.html) (дата обращения — 15.12.2014).
4. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М., 2011. 688 с.
5. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Абдуллаева Р. Г., Радзинская Е. В. Гормональная контрацепция у подростков и молодых женщин // *Фарматека*. 2009. № 1 (171). С. 10–16.
6. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Архипова М. П. и др. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала // *Сиб. мед. журн. (Томск)*. 2010. Т. 25. № 4. С. 41–44.
7. Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. М.: *StatusPraesens*, 2009. 480 с.
8. 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.
9. Унанян А. Л., Руднева О. Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: *StatusPraesens*, 2014. 20 с.
10. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности: метод. рук. / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: *StatusPraesens*, 2013. 48 с.
11. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Вахабова М. И., Медведкина С. Д. и др. Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века // *Вестн. репродукт. здоровья*. 2011. № 2. С. 30–34.
12. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г., Симоновская Х. Ю. Экологорепродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: *StatusPraesens*, 2015. 24 с.
13. 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.
14. Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // *Am. Fam. Physician*. 2010. Vol. 82. N 3. P. 288–295.
15. Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A. Combined oral contraceptive pills for the treatment of acne // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. Vol. 7. CD004425.
16. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // *Fertil. Steril*. 2009. Vol. 91. N 2. P. 456–488.
17. Bart Sr. S., Marr J., Diefenbach K., Trummer D. et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study // *Contraception*. 2012. Vol. 85. N 1. P. 42–50.
18. Bitzer J., Paoletti A. M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials // *Clin. Drug. Investig.* 2009. Vol. 29. N 2. P. 73–78.
19. Blode H., Klipping Ch., Richard F., Trummer D. et al. Bioequivalence study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone/levomefolate calcium relative to ethinylestradiol/drospirenone and to levomefolate calcium alone // *Contraception*. 2012. Vol. 85. N 2. P. 177–184.
20. Cagnacci A., Ferrari S., Napolitano A., Piacenti I. et al. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study // *Contraception*. 2013. Vol. 88. N 3. P. 413–417.
21. Caserta D., Ralli E., Matteucci E., Bordi G. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // *Panminerva Med*. 2014. Vol. 56. N 3. P. 233–244.
22. Cavlan D., Bharwani N., Grossman A. Androgen- and estrogen-secreting adrenal cancers // *Semin. Oncol*. 2010. Vol. 37. N 6. P. 638–648.
23. Chen C.-P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (V) // *Taiwan J. Obstet Gynecol*. 2008. Vol. 47. N 3. P. 259–266.
24. Chen G., Song X., Ji Y., Zhang L. et al. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol*. 2008. Vol. 82. N 8. P. 592–596.
25. Daly L. E., Kirke P. N., Molloy A., Weir D. G. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // *JAMA*. 1995. Vol. 274. N 21. P. 1698–1702.

26. de Jong-van den Berg L. T. W., Hernandez-Diaz S., Werler M. M., Louik C. et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. N 1. P. 121–128.
27. De Moraes T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. Vol. 182. P. 113–117.
28. Deak K. L., Siegel D. G., George T. M., Gregory S. et al. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2008. Vol. 82. N 10. P. 662–669.
29. Diefenbach K., Trummer D., Ebert F., Lissy M. et al. Changes in folate levels following a 24-week co-administration of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. S158–159.
30. Dinger J., Minh T. D., Buttman N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. N 1. P. 33–40.
31. Escobar-Morreale H. F. Diagnosis and management of hirsutism // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1205. P. 166–179.
32. Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. N 2. P. 146–170.
33. Faria A. M., Perez R. V., Marcondes J. A., Freire D. S. et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. N 4. P. 240–245.
34. Fauser B. C., Tarlatzis B. C., Rebar R. W., Legro R. S. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. N 1. P. 28–38.
35. Freeman E. W., Kroll R., Rapkin A., Pearlstein T. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *J. Womens Health Gen. Based Med.* 2001. Vol. 10. N 6. P. 561–569.
36. Gambineri A., Prontera J., Fanelli F., Repaci A. et al. Epidemiological survey on the prevalence of hyperandrogenic states in adolescent and young women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. N 4. P. 1641–1650.
37. Goh S. L., Tan J. V. K., Kwek K. Y. C., Yeo G. S. H. Recurrent neural tube defects // *Singapore Med. J.* 2006. Vol. 47. N 8. P. 728–729.
38. Khamoshina M. B., Kaygorodova L. A. The ovarian arrhenblastoma in girl of 15 // *Final Programme and Book of Abstracts of 14 World Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology (May 8–11, 2004, Athens, Greece).* Abstract VD2. P. 171–172.
39. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., Hoeger K. M. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. N 12. P. 4564–4592.
40. Loane M., Dolk H., Morris J. K. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies // *BJOG.* 2009. Vol. 116. N 8. P. 1111–1119.
41. Lopez L. M., Grimes D. A., Chen-Mok M., Westhoff C. et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 7. CD008452.
42. Martin K. A., Chang R. J., Ehrmann D. A., Ibanez L. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. N 4. P. 1105–1120.
43. Naessén S., Carlström K., Byström B., Pierre Y. et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. Vol. 32. N 5. P. 548–554.
44. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. Suppl. 1. P. S1–29.
45. Pasquali R., Gambineri A. Treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 170. N 2. P. R75–90.
46. Priyanka M., Vijayaahaskar M., Sharma S. S. B., Praveen K. et al. Status of homocysteine in polycystic ovary syndrome (PCOS) // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8. N 2. P. 31–33.
47. Schindler A. E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 11. N 1. P. 41–47.
48. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B. et al. New insights into the management of acnes: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acnes group // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. Vol. 60. N 5. Suppl. P. S1–50.
49. Venn B. J., Green T. J., Moser R., Mann J. I. Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. N 3. P. 658–662.
50. WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf) (дата обращения — 15.12.2014).
51. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. N 5. P. 2038–2049. ■

Библиографическая ссылка:

Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Дикке Г. Б., Кайгородова Л. А. Синдром гиперандрогении у молодых женщин: клинические возможности комбинированных оральных контрацептивов // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 1 (102). С. 9–16.

# Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

О. С. Тонких<sup>1</sup>, Л. С. Сотникова<sup>2</sup>, О. М. Гергет<sup>3</sup>, Е. В. Удут<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Международного института биологических систем — Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, г. Томск

**Цель исследования:** разработка математической модели ультразвуковой диагностики диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

**Материалы и методы.** В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» обследованы 269 женщин (средний возраст —  $30,4 \pm 0,3$  года). Основную группу составили 223 пациентки с диагнозом ДДМЖ, группу контроля — 46 практически здоровых женщин. Наличие ДДМЖ верифицировали с помощью УЗИ, МРТ с динамическим контрастным усилением и рентгеновской маммографии.

**Результаты.** На основании массива данных, полученных при обследовании пациенток, была построена последовательность, в которой признаки заболевания располагались в порядке убывания информативности. Признаки, имевшие низкую информативность, были исключены, далее рассчитывали диагностические коэффициенты (ДК). Для каждой формы ДДМЖ по ДК с учетом информативности признаков получены решающие правила, согласно которым разработана математическая модель для диагностики ДДМЖ. Она позволяет верифицировать форму ДДМЖ, оценивать эффективность лечебных мероприятий с позиций доказательной медицины.

**Заключение.** Использование математического моделирования для сравнительной оценки данных лучевой картины у пациенток с ДДМЖ дает возможность определить диагностический алгоритм и ДК для каждой формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания на уровне 78,6–94%.

**Ключевые слова:** диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез, ультразвуковое исследование, диагностический коэффициент, математическое моделирование.

## Diagnosis of Diffuse Cystic Mastopathy Associated with Hormone Imbalance

O. S. Tonkikh<sup>1</sup>, L. S. Sotnikova<sup>2</sup>, O. M. Gerget<sup>3</sup>, E. V. Udut<sup>4</sup>

<sup>1</sup> International Institute of Biological Systems, Tomsk

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University

<sup>4</sup> E. D. Goldberg Research Institute for Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk

**Study Objective:** To develop an ultrasound-based mathematical model to detect diffuse form of benign mammary dysplasia (BMD).

**Materials and Methods:** A total of 269 women (mean age,  $30.4 \pm 0.3$ ) were examined as part of the *Female Health Program*, a targeted interministerial practical and research program. The main group included 223 patients with diffuse form of BMD, and the control group included 46 apparently healthy women. Diffuse BMD was verified using ultrasound, dynamic contrast-enhanced MRI, and X-ray mammography.

**Study Results:** All examination data were used to create a sequence, with signs of the disease being ranked in descending order of diagnostic value. The signs that had low diagnostic value were excluded; then diagnostic coefficients (DC) were calculated. For each form of diffuse BMD, decision rules were determined, based on DC and their diagnostic value. These rules were used to create a mathematical model to diagnose diffuse BMD in about. This model helps verify the form of diffuse BMD and assess treatment outcomes, based on principles of evidence-based medicine.

**Conclusion:** When used to compare and assess imaging data from patients with diffuse form of BMD, mathematical modelling helps create a diagnostic algorithm and determine DC for each form of diffuse BMD. The resulting decision rules, in the form of diagnostic charts, help detect this condition in about mathematical modelling 78.6-94% of cases.

**Keywords:** diffuse benign mammary dysplasia, ultrasound examination, diagnostic coefficient, mathematical modelling.

На современном этапе мастопатию следует рассматривать как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. Только ранняя диагностика нераковых болезней молочных желез на стадии диффузного гиперпластического процесса, патогенетическая терапия, а также наблюдение за такими пациентками позволяют реализовать профилактические меры в отношении рака молочной железы. Пока же страшной реальностью является тот

факт, что рак молочных желез занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин России. Доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 25% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% пациенток старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), составляющая 60–80% от числа всех болезней молочных желез в женской популяции [1, 8, 10].

**Гергет Ольга Михайловна** — к. т. н., заведующая кафедрой прикладной математики ГБОУ ВПО НИТПУ. 634050, г. Томск, пр-т Ленина, д. 30. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Сотникова Лариса Степановна** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; заведующая курсом клинической фармакологии, руководитель МНПП «Здоровье женщины». 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru

**Тонких Ольга Сергеевна** — к. м. н., врач-рентгенолог ООО ЛДЦ «МИБС — Томск». 634049, г. Томск, ул. Рабочая, д. 21. E-mail: ostonkih@mail.ru

**Удут Елена Владимировна** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологической физиологии и экспериментальной медицины ФГБНУ «НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга». 634028, г. Томск, пр-т Ленина, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Проблемы подтверждения наличия или отсутствия ДДМЖ, правильной интерпретации полученных клинико-анамнестических, лабораторных и эхоскопических данных, а также определения формы мастопатии у конкретной пациентки остаются актуальными и в настоящее время. Они ежедневно возникают у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей ультразвуковой диагностики).

С 2007 г. выявление и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез входят в обязанности специалиста акушера-гинеколога [5–7]. Однако при практической реализации этого возникают определенные затруднения.

Основой для выявления заболеваний молочных желез являются методы лучевой диагностики. Именно гинеколог должен выбрать дифференцированную тактику: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и/или рака молочных желез [11, 13]. Для выбора правильной тактики наиболее удобный и доступный диагностический метод — УЗИ. Однако на современном этапе существуют трудности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами [4, 9, 12]. В связи с этим назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгоритмов с целью получения диагностических коэффициентов (ДК) согласно современным требованиям доказательной медицины [2].

**Цель исследования:** разработка математической модели ультразвуковой диагностики ДДМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» — совместного проекта Сибирского государственного медицинского университета, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга (Томск), НИИ психического здоровья, г. Томск (руководитель программы — профессор Л. С. Сотникова), — в 2009–2012 гг. обследованы 269 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток —  $30,4 \pm 0,3$  года. Основную группу составили 223 женщины, имевшие в соответствии с клинико-рентгенологической классификацией Н. И. Рожковой (1993) диагноз ДДМЖ. Заболевание молочных желез верифицировали при помощи УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5–10-й день). Пациенткам старше 35 лет дополнительно выполняли рентгенологическую маммографию.

Полученные эхографические показатели позволили разделить пациенток с ДДМЖ на четыре клинические группы: в первую группу ( $n = 93$ ) вошли женщины с ДДМЖ с преобладанием железистого, во вторую ( $n = 69$ ) — кистозного, в третью ( $n = 33$ ) — фиброзного компонента; участницы четвертой группы ( $n = 28$ ) имели смешанную форму ДДМЖ. Контрольную группу составили 46 практически здоровых женщин без соматических и гинекологических заболеваний, сопоставимых с участницами основных групп по возрасту.

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для обработки результатов обследования использовали анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей. Качественные признаки оценивали путем вычисления абсолютных и относи-

тельных частот. Анализ различий по количественным признакам выполняли методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела — Уоллеса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна — Уитни). Для изучения связей между признаками применяли корреляционный анализ Кенделла. Разницу между значениями считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Для оценки индивидуальных особенностей пациенток был реализован алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания (цит. по [3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения задач диагностики с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания из участниц основных групп были сформированы обучающая ( $n = 135$ ) и тестовая ( $n = 88$ ) выборки. Для обучающей выборки в ходе исследования были получены ДК применительно к каждому из возможных состояний («больна», «здорова») с использованием выражения следующего вида (по четырем формам ДДМЖ):

$$ДК = \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}, \quad (1)$$

где

$x_{ij}$  — значимые для диагностики заболевания независимые (имеющие слабую связь) признаки, характеризующие состояние организма женщины,  $i$  — индекс диапазона,  $j$  — индекс признака;

$A_1$  — наличие заболевания в каждом конкретном случае;

$A_2$  — отсутствие данного заболевания;

$P$  — условная вероятность;

$P(x_{ij}/A_1)$  — вероятность события  $x_{ij}$  при условии наступления события  $A_1$ ;

$P(x_{ij}/A_2)$  — вероятность события  $x_{ij}$  при условии наступления события  $A_2$ .

Из всех признаков  $x_{ij}$  была построена последовательность, в которой они располагались в порядке убывания информативности. Впоследствии признаки, имевшие низкую информативность, были исключены из построенной последовательности. Информативность признаков определяли с помощью информационной меры Кульбака.

Для каждой формы ДДМЖ по ДК с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверяли на тестовой выборке женщин.

Формула для принятия решения о наличии или отсутствии заболевания у женщин тестовой выборки имеет следующий вид:

$$ДК_{\text{пор}}(A_2) < ДК(x_1) + ДК(x_2) + \dots + ДК(x_n) < ДК_{\text{пор}}(A_1), \quad (2)$$

где

$ДК_{\text{пор}}(A_1) = \lg \frac{1-\alpha}{\beta}$  — пороговое значение для состояния  $A_1$ ;

$ДК_{\text{пор}}(A_2) = \lg \frac{\alpha}{1-\beta}$  — пороговое значение для состояния  $A_2$ ;

$\alpha$  — ошибка первого рода (ошибка пропуска состояния  $A_1$ );

$\beta$  — ошибка второго рода (ошибочная диагностика состояния  $A_1$ ).

Примем допустимыми ошибку первого рода  $\alpha = 0,05$  и ошибку второго рода  $\beta = 0,1$  при установленных нами значениях допустимых ошибок  $ДК_{\text{пор}}(A_1) = 10$ ;  $ДК_{\text{пор}}(A_2) = -12,5$ .

Как только неравенство (2) нарушается, т. е. достигается один из порогов, процедуру прерывают и выносят одно из диагностических решений. При достижении  $DK_{пор}(A_1)$  выносится решение о наличии состояния  $A_1$ , при достижении  $DK_{пор}(A_2)$  — состояния  $A_2$ . Если не достигнут ни один из порогов, это значит, что имеющейся информации недостаточно для принятия решения.

Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагнозы для женщин тестовой группы сопоставляли с клиническими данными, затем определяли количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что отношение рисков составляет 0,3–0,7 при 95%-м ДИ, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики и прогнозирования заболевания.

Эхоскопически при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (первая группа) у пациенток отмечали увеличение толщины фиброглангулярного слоя до  $19,2 \pm 6,7$  мм со средней или пониженной эхогенностью, уменьшение толщины премаммарной клетчатки (в среднем до  $3,5 \pm 5,4$  мм) и ретромаммарного слоя (в среднем до  $1,9 \pm 2,4$  мм). Дуктэктазия встретилась лишь у 7,5% пациенток первой группы. При проведении доплерографии нами выявлено увеличение количества сосудов и скорости кровотока. Средние значения скорости кровотока:  $V_{max} = 0,16$  (0,15–0,17) м/с,  $V_{min} = 0,06$  (0,05–0,07) м/с. Индекс резистентности составил 0,6 (0,5–0,7), пульсационный индекс — 1,13 (1,11–1,15).

На основании вышеприведенной формулы определения вероятности наличия у пациентки ДДМЖ с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания были получены диапазоны значений и ДК признаков, которые характерны для ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (табл. 1). Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц для диагностики ДДМЖ с преобладанием железистого компонента обеспечивают качество распознавания 94%.

При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (вторая группа) у всех пациенток определяли кисты, средний размер которых составил  $5 \pm 3,4$  мм. В большинстве случаев кисты были обнаружены в обеих железах (88,4%), у 11,6% женщин — в одной из желез. Толщина железистого слоя была увеличена у 76,8% пациенток и составила в среднем  $12,3 \pm 3,8$  мм, что статистически значимо ниже, чем при железистом варианте ДДМЖ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Во второй группе также был отмечен более выраженный перидуктальный фиброз, а у 33,3% пациенток выявлено расширение млечных протоков. Анализ измеренных доплерографически показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента не выявил статистически значимых отличий от участниц первой группы.

Нами были получены диапазоны значений и ДК признаков, характерных для ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (табл. 2). Качество распознавания — 87%.

Характерными признаками ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (третья группа) оказались резкое повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование связок Купера. При этом толщина фиброглангулярного слоя составила  $12,4 \pm 4,2$  мм, что статистически значимо не отличалось от значений у женщин контрольной группы. Сравнительный анализ показал, что в третьей группе степень увеличения толщины железистой ткани была существенно меньше, чем в первой группе

( $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ ), а сам показатель статистически значимо не отличался от такового у пациенток второй группы ( $r = 0,47$ ;  $p > 0,05$ ). В третьей группе отмечено статистически значимое увеличение толщины пре- и ретромаммарной клетчатки — до  $8,4 \pm 4,7$  и  $5,0 \pm 4,2$  мм соответственно. Дуктэктазия выявлена нами у 66,7% женщин — чаще, чем в первой и второй группах ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Оценка показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента не показала статистически значимых отличий от таковых при других вариантах ДДМЖ.

Диапазоны значений и ДК признаков, характерных для ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента, представлены в таблице 3. Примененный для диагностики алгоритм с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания обеспечивает качество распознавания 84%.

Признаками смешанной формы ДДМЖ (четвертая группа), наряду с увеличением толщины фиброглангулярной ткани до  $16,2 \pm 6,4$  мм, неоднородным повышением эхогенности железистого слоя, наличием перидуктального фиброза и фиброзированием связок Купера, послужили кисты различных размеров. В 78,6% наблюдений кисты были найдены в обеих железах. Дуктэктазия была обнаружена у 50,0% пациенток — чаще, чем в трех других группах исследования ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ показателей кровотока при данной

Таблица 1

**Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием железистого компонента**

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4]	-0,065018731
	[-2,85; 1,91] [11,4; 16,2]	0,165587858
	[-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,636044489
Толщина фиброглангулярного слоя	[8,08; 14,5]	-0,732954502
	[4,87; 8,08] [14,5; 17,7]	0,203376418
	[1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	1,233187231
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95]	-0,401961283
	[-0,5; 2,64] [8,95; 12,1]	0,19762409
	...	...

Таблица 2

**Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием кистозного компонента**

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4]	0,08916635
	[-2,85; 1,91] [11,4; 16,2]	0,64345356
	[-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	1,22780985
Толщина фиброглангулярного слоя	[8,08; 14,5]	-0,052137587
	[4,87; 8,08] [14,5; 17,7]	0,539938183
	[1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	0,730378469
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95]	-0,216177212
	[-0,5; 2,64] [8,95; 12,1]	0,074868563
	...	...

Таблица 3

Признаки, значимые для диагностики доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез с преобладанием фиброзного компонента

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4] [-2,85; 1,91] [11,4; 16,2] [-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,069556 -0,091976 0,142107
Толщина фиброглан-дулярного слоя	[8,08; 14,5] [4,87; 8,08] [14,5; 17,7] [1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	-0,0155011 0,09634927 0,74416675
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95] [-0,5; 2,64] [8,95; 12,1] ...	0,03944442 0,02400745 ...

форме не выявил статистически значимых отличий от других вариантов ДДМЖ.

При определении вероятности возникновения смешанной формы ДДМЖ с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания были получены диапазоны значений и ДК признаков, характерных для смешанной формы ДДМЖ (табл. 4). Отношение рисков для данных значений составило 0,6 при 95%-м ДИ; качество распознавания — 78,6%.

Разработанная математическая модель не только позволяет просто и объективно диагностировать форму ДДМЖ в любом возрасте с применением метода УЗИ, но и дает возможность оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиций доказательной медицины (патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» от 10.06.2012). При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффектив. фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2001. № 1. С. 14–18.
2. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001. 392 с.
3. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. СПб.: Медицина, 2002. 176 с.
4. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Эффектив. фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009. № 6. С. 6–12.
5. О мерах по совершенствованию акушерско-гинекологической помощи населению Российской Федерации: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 623 от 24 сентября 2007 г. URL: <http://www.rg.ru/2007/10/31/polozhenie-dok.html> (дата обращения — 15.12.2014).
6. Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 808н от 2 октября 2009 г. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7595-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-808n-ot-2-oktyabrya-2009-g> (дата обращения — 15.12.2014).

Библиографическая ссылка:

Тонких О. С., Сотникова Л. С., Гергет О. М., Удуг Е. В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 17–20.

Таблица 4

Признаки, значимые для диагностики смешанной формы доброкачественной диффузной дисплазии молочных желез

Признаки	Диапазон признака, мм	Диагностический коэффициент
Толщина премаммарной клетчатки	[1,91; 11,4] [-2,85; 1,91] [11,4; 16,2] [-7,6; -2,85] [16,2; 20,9]	0,085640262 -0,29081083 -0,114719571
Толщина фиброглан-дулярного слоя	[8,08; 14,5] [4,87; 8,08] [14,5; 17,7] [1,65; 4,87] [17,7; 20,9]	-0,366531544 -0,156112257 1,362401683
Толщина ретромаммарной клетчатки	[2,64; 8,95] [-0,5; 2,64] [8,95; 12,1] [-3,6; -0,5] [12,1; 15,2] ...	0,346528038 -0,193900817 0,429348473 ...

только клинические симптомы, но и определенные объективные эхографические показатели (толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки и фиброглан-дулярного слоя).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования разработана математическая модель для ультразвуковой диагностики и объективной оценки эффективности терапии диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез, позволяющая вывести на качественно новый уровень раннюю профилактику рака молочных желез. Использование принципов доказательной медицины дает возможность определить диагностический алгоритм и диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания 78,6–94% и позволяют получить адекватные научные и практические выводы, существенно ускоряющие и облегчающие работу медицинского персонала.

7. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. URL: <http://base.garant.ru/26741638/#ixzz3QHZ5bVlg> (дата обращения — 15.12.2014).
8. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. М., 2010. 302 с.
9. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А. С. Павлова. М.: Медицина, 1993. 227 с.
10. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2007. 54 с.
11. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС // Эффектив. фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2010. № 3. С. 2–7.
12. Love S. M., Gelman R. S., Silen W. Fibrocystic disease of the breast: a nondisease // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 307. N 16. P. 1010–1014.
13. Olawoye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 12. N 50. P. 933–939. D

# Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения

Э. В. Вартанян<sup>1, 2</sup>, К. А. Цатурова<sup>1</sup>, Н. Л. Петухова<sup>1</sup>, А. В. Маркин<sup>1</sup>, М. А. Ускова<sup>1</sup>, Е. А. Девятова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», г. Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Цели исследования:** 1) разработать схемы и оценить эффективность терапии диеногестом при аденомиозе различной степени тяжести на этапе подготовки к лечению бесплодия методом ЭКО; 2) оценить эффективность преодоления бесплодного брака методом ЭКО после комплексной терапии с использованием диеногеста.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 56 пациенток с аденомиозом, в том числе 35 с аденомиозом I–II степени тяжести (первая группа) и 21 пациентку с аденомиозом III степени тяжести (вторая группа), получавших лечение диеногестом в период подготовки к ЭКО. У 27 женщин первой и у 3 участниц второй группы аденомиоз сочетался с наружным эндометриозом. Протокол ЭКО имел особенности: применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и нестероидных противовоспалительных препаратов. В посттрансферном периоде пациентки получали медикаментозную поддержку диеногестомом.

**Результаты.** Характер менструаций после терапии диеногестом нормализовался у 68,6% пациенток первой и у 61,9% женщин второй группы. Регресс тазовой боли отметили 74,3% пациенток в первой группе и 66,7% во второй. У 48,6% женщин в первой группе и у 19,0% во второй при динамической оценке гемодинамики матки выявлена нормализация показателей. Эффективность ЭКО в первой группе составила 48,6%, во второй — 23,8%.

**Заключение.** Предложенная схема терапии эндометриоза диеногестом на этапе подготовки к ЭКО показала высокую эффективность в отношении аденомиоза различной степени тяжести; повысилась и эффективность ЭКО, особенно значимо (до 48,6%) в первой группе.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, диеногест, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, экстракорпоральное оплодотворение.

## Endometriosis: Conservative Treatment as Part of Preparation for Infertility Treatment Using In-Vitro Fertilization

E. V. Vartanyan<sup>1, 2</sup>, K. A. Tsaturova<sup>1</sup>, N. L. Petukhova<sup>1</sup>, A. V. Markin<sup>1</sup>, M. A. Uskova<sup>1</sup>, E. A. Devyatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Test-Tube Babies, Clinic of Assisted Reproductive Technologies, Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Study Objectives:** 1) To develop regimens for dienogest dosing to be used in women with adenomyosis of varying severity as part of their preparation for infertility treatment, using in-vitro fertilization (IVF) and to assess the efficacy of this therapy in this patient population; 2) to assess the rates of successful pregnancies in women from infertile couples who have undergone a combination treatment, including dienogest, followed by IVF.

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

**Materials and Methods:** The study included 56 patients with adenomyosis. Group I included women with adenomyosis grade I or II (n = 35). and Group II included women with adenomyosis grade III (n = 21). All patients received dienogest during their preparation for IVF. In 27 women from Group I and 3 women from group II adenomyosis was associated with external endometriosis. We used a specific IVF procedure, which included the administration of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). After the transfer, patients received medication treatment with dydrogesterone

**Study Results:** After dienogest treatment, the menstrual cycle returned to normal in 68.6% patients from Group I and in 61.9% patients from Group II. Reduction in pelvic pain was reported by 74.3% patients in Group I and by 66.7% patients from Group II. Follow-up assessments of the uterine hemodynamics showed that hemodynamic parameters had returned to normal in 48.6% women in Group I and in 19.0% women in Group II. The rate of successful pregnancies after IVF treatment was 48.6% in Group I and 23.8% in Group II.

**Conclusion:** We offered a regimen for dienogest dosing that was shown to be a highly effective treatment option for women with adenomyosis of varying severity, when used as part of preparation for IVF. This treatment also helped improve the rates of successful pregnancies after the IVF procedure. This improvement was especially significant in Group I (up to 48.6%).

**Keywords:** endometriosis, infertility, dienogest, gonadotropin-releasing hormone agonists, in-vitro fertilization.

Эндометриоз — широко распространенное гинекологическое заболевание, которым страдают до 10% женщин репродуктивного возраста [3, 8]. По данным эпиде-

миологических исследований, число больных эндометриозом достигает 176 млн [15]. Наибольшая частота выявления приходится на возраст от 25 до 34 лет, однако заболевание

**Вартанян Эмма Врановна** — д. м. н., директор ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"», доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 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

**Маркин Александр Владимирович** — эмбриолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Петухова Наталья Леонидовна** — заведующая отделением экстракорпорального оплодотворения ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Ускова Мария Александровна** — к. м. н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.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

может дебютировать и гораздо раньше, вплоть до пубертата, что является предиктором тяжелого течения болезни [10]. Распространенность эндометриоза выше среди женщин с дисменореей (до 60%), бесплодием (до 50%) и хронической тазовой болью (до 75%) [1, 19, 28].

Эндометриоз — доброкачественное заболевание, субстратом которого является разрастание ткани, функционально и морфологически подобной нормальному эндометрию. Его отличают повышение локального образования эстрогенов и чувствительности к ним, а также резистентность к прогестерону. Сопутствующий воспалительный процесс, иммунологическая дисрегуляция, ингибирование апоптоза, активация ангиогенеза — патогенетические факторы, способствующие выживанию и росту эндометриозных имплантов [14]. В большинстве случаев заболевание характеризуется прогрессирующим течением, при этом на фоне усиления клинической симптоматики (дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния) при отсутствии эффективного лечения снижается качество жизни женщины [3, 7, 13, 21, 26].

Хотя клинические симптомы эндометриоза не являются патогномоничными, верификация диагноза с использованием современного диагностического оборудования не представляет существенных трудностей. «Золотой стандарт» диагностики эндометриоза — лапароскопия в сочетании с биопсией, однако эта инвазивная методика подходит не всем пациенткам. При наличии аденомиоза основной диагностический метод — сонография. Нехирургическая диагностика эндометриоза очень надежна [29]. При прогрессировании наружного эндометриоза на фоне пролиферации эндометриозных гетеротопий в патологический процесс вовлекаются брюшина и соседние органы, что может приводить к формированию эндометриом, нарушению функций кишечника, мочевого пузыря и распространению спаечного процесса [15].

Ранняя диагностика эндометриоза — залог своевременного начала терапии, позволяющего предотвратить прогрессирование заболевания, снизить риск бесплодия и улучшить качество жизни женщины. Однако отсроченный период верификации диагноза в среднем составляет 6–7 лет [23].

Основная цель лечения — уменьшение объема эндометриозных поражений [11, 13, 16]. Применяют сочетание хирургического и медикаментозного лечения, при этом глобального терапевтического подхода не выработано. Согласно определению Американского общества репродуктивной медицины, «эндометриоз стоит рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки стратегии длительного лечения, целью которого являются максимальное использование медикаментозной терапии и, по возможности, отказ от повторных хирургических вмешательств» [28]. Метод лечения должен определяться индивидуально. В связи с тем что ранний дебют влечет за собой более тяжелое течение заболевания и в большинстве случаев приводит к инвалидности, у таких пациенток особенно важно своевременное начало терапии [7, 20].

Обычно эндометриоз приводит к развитию относительной и/или абсолютной гиперэстрогении при количественном или качественном дефиците прогестерона. Поэтому патогенетической основой медикаментозной терапии является временное угнетение функции яичников, направленное на регресс очагов эндометриоза [5].

Для лечения могут применяться различные варианты медикаментозной терапии, однако наиболее эффективны

агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), даназол и некоторые прогестагены, рекомендованные для лечения эндометриоза. Гормональная терапия вызывает атрофию эндометриозных очагов, воздействуя патогенетически, в том числе на рецепторном уровне [3, 7, 20].

Агонисты ГнРГ — «золотой стандарт» медикаментозной терапии эндометриоза; эти средства, бесспорно, высокоэффективны, однако их использование может быть ограничено сроком возможного применения и переносимостью ятрогенной псевдоменопаузы на фоне развивающегося дефицита эстрогенов [17]. При использовании агонистов ГнРГ более 6 месяцев (без «терапии прикрытия» эстрогенами) возникают нежелательные гипоэстрогенные эффекты, как то: приливы, сухость влагалища, снижение либидо, головная боль, — а также повышается риск уменьшения минеральной плотности костной ткани [1, 4, 6].

При тяжелой степени эндометриоза для преодоления бесплодия в большинстве ситуаций приходится прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) [1]. Назначение агонистов ГнРГ при ассоциированном с эндометриозом бесплодии имеет ряд преимуществ ввиду того, что на фоне лечения не подавляется активность эндогенного ГнРГ, поэтому на этапе подготовки инфертильных пациенток к ВРТ этот класс препаратов традиционно рассматривают как приоритетный [5, 7, 9].

Даназол и прогестагены тоже оказывают центральное воздействие, подавляя активность системы «гипоталамус — гипофиз — яичники» и снижая тем самым секрецию эстрогенов. Их широкое применение насчитывает несколько десятилетий, однако даназол в последние годы практически не используется из-за серьезных побочных эффектов, а большинство прогестагенов не имеют соответствующих показаний [5, 7].

В зарубежных и отечественном руководствах в качестве средства специфической терапии эндометриоза указан диеногест [7, 18, 22]. Диеногест — хорошо изученный пероральный прогестаген, специально созданный для лечения эндометриоза [3, 27]. При непрерывном применении он воздействует непосредственно на очаги эндометриоза, вызывая децидуализацию стромальных клеток и атрофию железистого компонента гетеротопий. Умеренная выраженность антигонадотропного влияния диеногеста позволяет избежать клинически манифестных приливов и ятрогенного риска деминерализации костной ткани у большинства пациенток. Он также активирует фермент 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа, преобразующий эстрадиол в слабый эстрон, что изменяет баланс эстрогенов на локальном уровне [12]; оказывает противовоспалительное действие, блокируя циклооксигеназу; подавляет неоангиогенез и нормализует иммунный баланс в перитонеальной жидкости [3, 5]. Благодаря антипролиферативному влиянию диеногеста эндометриозные гетеротопии полностью исчезают или значительно уменьшаются [1, 3, 24, 26].

Данные клинических исследований, участницы которых получали диеногест, свидетельствуют, что этот препарат имеет благоприятный профиль безопасности, эффективен и хорошо переносится [2, 5, 21, 24]. При долгосрочном применении (сроком до 15 месяцев) благоприятные эффекты диеногеста после его отмены сохраняются в течение 24 недель наблюдения [26].

Эффективная, безопасная и хорошо переносимая терапия диеногестом, пригодная для долгосрочного применения, может не только преследовать чисто лечебные цели, но

и быть резервом на этапе прегравидарной подготовки инфертильных пациенток к применению ВРТ [5].

Преодоление бесплодия, обусловленного эндометриозом, вызывает значительные трудности, поскольку до настоящего времени, несмотря на огромное число научных исследований, нет четкого представления о патофизиологических механизмах, препятствующих наступлению беременности, особенно при малых и умеренных формах заболевания. Долгое время не находили эффективного средства лечения эндометриоза, которое бы хорошо переносилось и предсказуемо влияло на овуляцию и сроки восстановления фертильности после прекращения его применения [6].

В литературе представлены данные о том, что у женщин с эндометриозом, особенно с рецидивами заболевания, подавление функции яичников агонистами ГнРГ в течение 3–6 месяцев увеличивает результативность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [25]. Диеногест ингибирует овуляцию на период лечения, не оказывая негативного влияния на восстановление фертильности после отмены терапии. Поскольку существует очевидная взаимосвязь эндометриоза с бесплодием и значительное снижение индекса фертильности при нем — доказанный факт, представляется обоснованным проведение исследования по изучению эффективности применения диеногеста у женщин с эндометриозом и бесплодием перед проведением ЭКО.

**Цели исследования:** 1) разработать схемы и оценить эффективность терапии диеногестом при аденомиозе различной степени тяжести на этапе подготовки к лечению бесплодия методом ЭКО; 2) оценить эффективность преодоления бесплодного брака методом ЭКО после комплексной терапии с использованием диеногеста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"» (директор клиники — д. м. н. Э. В. Вартамян) — на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН (заведующий кафедрой — засл. деятель науки РФ, профессор В. Е. Радзинский) — в период с 01.07.2014 по 15.04.2015. В исследование включили 56 пациенток с аденомиозом различной степени тяжести (в том числе с сочетанными формами эндометриоза) в возрасте от 25 до 44 лет (средний возраст —  $36,6 \pm 4,2$  года), получавших лечение бесплодия методом ЭКО. Все пациентки отмечали неэффективность проведенной ранее консервативной терапии эндометриоза, страдали бесплодием более 3 лет, имели в анамнезе попытки преодоления бесплодия методом ЭКО. У каждой четвертой из них (25,0%) имели место две и более неудачи ЭКО.

**Критериями включения** в исследование служили верифицированный эндометриоз, длительность заболевания свыше 3 лет, бесплодный брак. **Критерии исключения:** возраст младше 25 лет в сочетании с исходно сниженным овариальным резервом, наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний, а также указание в анамнезе на факт рецидива эндометриозных кист яичников. По степени тяжести заболевания пациентки были стратифицированы на две группы: *первая группа* — 35 женщин с аденомиозом I–II степени тяжести, *вторая группа* — 21 пациентка с аденомиозом III степени тяжести.

Учитывая наличие бесплодного брака, все супружеские пары проходили обследование согласно алгоритму, разра-

ботанному в клинике ВРТ «Дети из пробирки». Алгоритм включал в себя:

- клиничко-анамнестическое рутинное обследование: анамнез жизни (перенесенные заболевания, оперативные вмешательства, наличие профессиональных вредностей и привычных интоксикаций), анамнез фертильности пары, физикальное обследование, лабораторные исследования на наличие урогенитальной инфекции, гормональный скрининг, оценку менструального цикла и овариального резерва;
- обследование смежными специалистами при наличии экстрагенитальных заболеваний;
- инструментальное обследование: ультразвуковое исследование, доплерометрию сосудов матки в период предполагаемого окна имплантации, а также гистероскопию и лапароскопию по показаниям;
- генетическое обследование (кариотипирование): исследование X-хромосомы, гена муковисцидоза и генов гемостаза;
- иммунологическое обследование женщин: определение антител к фосфолипидам, исследование спектра волчаночных и антиспермальных антител;
- иммуногенетическое обследование супружеской пары на определение HLA-совместимости II класса.

Разработанная схема терапии диеногестом включала в себя консервативное лечение аденомиоза в течение 4–6 месяцев (в зависимости от степени тяжести основного заболевания) с последующим применением препарата агониста ГнРГ в течение 14 дней в непрерывном режиме и с непосредственным переходом к протоколу ЭКО. Диеногест назначали в дозе 2 мг (пероральный прием) в непрерывном режиме: при аденомиозе I–II степени в течение 4 месяцев, а при аденомиозе III степени на протяжении 6 месяцев.

Для оценки эффективности лечения применяли двойной контроль. На первом этапе проводили анкетирование для уточнения характера жалоб и определение исходных показателей гемодинамики матки. Для динамической оценки интенсивности болевого синдрома (до начала терапии, далее ежемесячно до ее окончания) использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) в баллах: от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль). На втором этапе также оценивали изменения гемодинамики матки — по окончании терапии диеногестом перед переходом к протоколу ЭКО.

Особенности протокола ЭКО у пациенток с эндометриозом: непосредственно после окончания терапии диеногестом применяли длинный протокол с использованием агониста ГнРГ трипторелина ацетата в дозе 0,1 мг/сут. Всем женщинам также назначали противовоспалительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами: индометацин, суппозитории ректальные, в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней. В посттрансферном периоде женщины получали медикаментозную поддержку дидрогестероном в дозе 20–40 мг/сут (пероральный прием).

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст в группах не различался и составил  $36,6 \pm 4,2$  года, однако среди пациенток с аденомиозом III сте-

Индекс резистентности в сосудистом русле матки у пациенток сравнимых групп,  $M \pm m$

Исследуемый сосуд	Аденомиоз I–II ст. тяжести		Аденомиоз III ст. тяжести	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Правая маточная артерия	0,85 ± 0,12	0,82 ± 0,06	0,88 ± 0,07	0,85 ± 0,10
Левая маточная артерия	0,85 ± 0,10	0,81 ± 0,06	0,87 ± 0,09	0,86 ± 0,10
Аркуатные артерии	0,76 ± 0,16	0,70 ± 0,07	0,80 ± 0,14	0,76 ± 0,08
Радиальные артерии	0,70 ± 0,06*	0,65 ± 0,06*, **	0,72 ± 0,04	0,70 ± 0,05**
Базальные артерии	0,64 ± 0,05*	0,62 ± 0,04*	–	0,64 ± 0,05**
Спиральные артерии	0,56 ± 0,04*	0,54 ± 0,03	–	0,55 ± 0,02**

\* Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия между показателями до и после лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Примечание. Прочерки стоят в тех случаях, когда цифровые величины получить не удалось, т. е. кровоток не зарегистрирован.

пени преобладали женщины 40 лет и старше: 42,8% против 17,1% пациенток с аденомиозом I–II степени ( $p < 0,05$ ).

Длительность бесплодия в группах существенно различалась в зависимости от степени тяжести аденомиоза: 4,1 ± 0,7 года в первой группе против 11,6 ± 2,4 года во второй. Структура бесплодия имела особенности: во второй группе установлена более высокая частота длительного первичного бесплодия (76,2% наблюдений по сравнению с 25,7% в первой группе); вторичное бесплодие чаще было зарегистрировано у женщин первой группы (74,3% против 23,8% во второй группе). В обоих случаях различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Сочетание аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом в первой группе имело место в 48,6% наблюдений против 14,3% во второй группе ( $p < 0,05$ ). ЭКО было в анамнезе у 45,7% женщин из первой группы и у 52,4% из второй. Более высокая частота неудачных попыток ЭКО (две и более) отмечена у пациенток второй группы: 72,7% против 37,5% у женщин первой группы ( $p < 0,05$ ).

Клиническое улучшение заключалось в уменьшении болезненности и продолжительности менструаций у 68,6% пациенток первой и у 61,9% женщин второй группы. Регресс тазовой боли (в баллах по ВАШ) к моменту окончания терапии отметили 74,3% участниц первой и 66,7% женщин второй группы (рис.).

У половины (48,6%) женщин в первой группе и у каждой пятой (19,0%) во второй при динамической оценке маточной гемодинамики выявлена нормализация показателей кровотока в различных сегментах сосудистого дерева матки, что впоследствии сделало возможным успешное лечение бесплодия методом ЭКО (табл.).

При анализе эффективности терапии диеногестом зафиксированы как внутригрупповые, так и межгрупповые статистически значимые различия в показателях индекса резистентности в разных сегментах сосудистой сетки матки. Что касается эффективности применения ЭКО, то в первой группе этот показатель составил 48,6%, во второй — 23,8% ( $p < 0,05$ ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Э. В. Преодоление неудач ВРТ: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 46 с.  
 2. Захаренко Н. Ф., Косей Н. В., Коломиец Л. М. Эндометриоз: поиск фармацевтического компромисса // Репрод. эндокринология. 2012. Т. 4. № 2. С. 4.

Рис. Динамика регресса хронической тазовой боли у пациенток сравнимых групп, баллы



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дополняют существующие теоретические положения о том, что диеногест при хорошей переносимости и минимальных метаболических эффектах обеспечивает стойкое клиническое улучшение, и, на наш взгляд, он может считаться препаратом выбора медикаментозной терапии эндометриоза у инфертильных пациенток на этапе подготовки к лечению бесплодия методом ЭКО.

Предпочтительно проводить консервативную терапию аденомиоза диеногестом в течение 4–6 месяцев на этапе подготовки к ЭКО. Продолжительность терапии зависит от степени тяжести эндометриоидного поражения: при аденомиозе I–II степени тяжести мы считаем целесообразным проводить терапию диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 4 месяцев, а при аденомиозе III степени — в течение 6 месяцев с непосредственным переходом к протоколу ЭКО.

Эффективная терапия диеногестом аденомиоза различной степени тяжести (в том числе при сочетании с наружными формами эндометриоза) повышает эффективность ЭКО, в том числе у пациенток с длительным бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе.

3. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: StatusPraesens, 2012. 16 с.  
 4. Оразов М. Р., Чайка А. В., Носенко Е. Н. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе // Мед.-соц. проблемы семьи. 2013. Т. 18. № 3. С. 15–17.

5. Хамошина М. Б., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы // Мед. совет. 2013. № 8. Ч. 1. С. 23–27.
6. Чернуха Г. Е. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований) // Пробл. репродукции. 2012. № 4. С. 68–71.
7. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2013. 86 с.
8. Adamson G. D., Kennedy S., Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation // J. Endometriosis. 2010. Vol. 1. N 2. P. 3–6.
9. Avraham S., Seidman D. S. Surgery versus pharmacological treatment for endometriosis // Women's Health. 2014. Vol. 2. N 10. P. 161–166.
10. Ballweg M. L. Treating endometriosis in adolescents: does it matter? // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2011. N 24. Suppl. 5. P. S2–6.
11. Bernuit D., Ebert A. D., Halis G., Strothmann A. et al. Female perspectives on endometriosis: findings from the uterine bleeding and pain women's research study // J. Endometriosis. 2011. Vol. 2. N 3. P. 73–85.
12. Bulun S. E. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. N 3. P. 268–279.
13. Fourquet J., Baez L., Figueroa M., Iriarte R. I. et al. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. N 1. P. 107–112.
14. Giudice L. C. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. N 2. P. 389–398.
15. Greene R., Stratton P., Cleary S. D., Ballweg M. L. et al. Diagnostic experience among 4334 women reporting surgically diagnosed endometriosis // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. N 1. P. 32–39.
16. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D`Hooghe T. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. N 10. P. 2698–2704.
17. Köhler G., Faustmann Th. A., Gerlinger Ch., Seitz Ch. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis // Int. J. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 108. N 1. P. 21–25.
18. Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S. S. Endometriosis: diagnosis and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32. N 7. Suppl. 2. P. S1–2.
19. Luciano D. E., Luciano A. A. Management of endometriosis-related pain: an update // Womens Health (Lond. Engl.). 2011. Vol. 5. N 7. P. 585–590.
20. Management of endometriosis. Practical Bulletin No 114. The American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. N 1. P. 223–236.
21. McCormack P. L. Dienogest. A review of its use in the treatment of endometriosis // Drugs. 2010. Vol. 70. N 16. P. 2073–2088.
22. Mueller M., Eberhard M., De Geyter C. Diagnostik und Therapie der Endometriose. Empfehlungen eines interdisziplinären Schweizer Panels zu Behandlung und Diagnostik der Endometriose. Frauenheilkunder Aktuell. URL: <http://www.frauenheilkundeaktuell> (дата обращения — 14.12.2014).
23. Nnoaham K. E., Hummelshoj L., Webster P., D`Hooghe T. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. N 2. P. 366–373.
24. Petraglia F., Hornung D., Seitz C., Faustmann T. et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. Vol. 285. N 1. P. 167–173.
25. Sallam H. N., Garcia-Velasco J. A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 25. N 1: CD004635.
26. Strowitzki Th., Faustmann T., Gerlinger Ch., Seitz Ch. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 151. N 2. P. 193–198.
27. Strowitzki Th., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N 3. P. 633–641.
28. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. N 5. P. 260–269.
29. Vercellini P., Somigliana E., Vigano P., Abbiati A. et al. Endometriosis: current and future medical therapies // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 22. N 2. P. 275–306. ■

## Библиографическая ссылка:

Вартанян Э. В., Цатурова К. А., Петухова Н. Л., Маркин А. В. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 21–25.

# Диспластические процессы шейки матки у женщин репродуктивного периода: рациональная терапия

Л. В. Посисеева<sup>1</sup>, И. П. Аминодова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> Клиника современной медицины, г. Иваново

**Цель исследования:** оценка взаимосвязи нарушений репродуктивного здоровья и диспластических процессов шейки матки, определение их рациональной терапии.

**Дизайн:** одномоментное поперечное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 109 женщин в возрасте от 23 до 35 лет с дисплазией шейки матки: 28 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) I степени, 47 — с CIN II и 34 — с CIN III. Всем участницам проводили расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, морфологическое исследование биопсийного материала, оценку состояния микрофлоры и pH влагалища, молекулярно-биологическое тестирование на ВПЧ методом ПЦР, определение уровней гормонов сыворотки крови методом ИФА.

**Результаты.** Женщины с дисплазией шейки матки, особенно тяжелой степени, характеризуются нарушениями репродуктивного здоровья, что обусловлено преимущественно инфекционными и гормональными факторами. Пациенткам назначали комплексное лечение с учетом выраженности диспластического процесса и дальнейших репродуктивных планов. После терапии с применением дидрогестерона при планировании беременности или КОК при потребности в контрацепции отмечено снижение частоты гинекологических заболеваний женщин вне зависимости от степени тяжести диспластического процесса.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в комплексном лечении пациенток с CIN гормональной терапии, которая позволяет улучшить состояние гинекологического здоровья и в последующем способствовать успешной реализации их репродуктивных планов.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, гормональная терапия, репродуктивное здоровье.

## Cervical Dysplasia in Women of Reproductive Age: Optimal Therapy

L. V. Posiseeva<sup>1</sup>, I. P. Aminodova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Clinic of Modern Medicine, Ivanovo

**Study Objective:** To assess how often the presence of risk factors is associated with the development of dysplastic changes in the cervix and to find optimal therapies for these abnormalities.

**Study Design:** This was a one-stage, cross-sectional study.

**Materials and Methods:** We examined 109 women, aged 23 to 35, with dysplastic changes in the cervix: 28 had grade I cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 47 had grade II CIN, and 34 had grade III CIN. All study subjects underwent the following examinations and tests: colposcopy with acetic acid or Lugol's solution, cytology and morphology of their biopsy samples, assessment of their vaginal microflora and pH, HPV testing, and measuring of serum hormone levels. HPV was detected using a molecular-biology technique (PCR), and hormone levels were measured by ELISA.

**Study Results:** Dysplastic changes in the cervix, especially severe dysplasia, are associated with reproductive health problems which is most frequently related to infections or hormonal disturbances. Patients received a combination treatment, which was chosen based on the severity of dysplasia and the women's reproductive plans. Women who were planning to become pregnant received dydrogesterone, and those who wanted to avoid pregnancy were given combined oral contraceptives (COC). These treatments reduced the rates of gynecological disorders in all women, regardless of the severity of their dysplasia.

**Conclusion:** The study results showed that hormonal agents should be included in a combination treatment given to women with CIN. Such agents improve women's gynecological health and help them successfully realize their reproductive plans.

**Keywords:** dysplastic changes in the cervix, hormonal therapy, reproductive health.

Диспластические процессы шейки матки, а в последующем и рак шейки матки формируются на фоне эктопии, метаплазии. Это становится возможным вследствие бипотентных свойств резервных клеток эпителия шейки матки — их способности превращаться как в плоский, так и в цилиндрический эпителий. Именно резервные клетки служат резервуаром ВПЧ. ВПЧ является самой распространенной из всех урогенитальных инфекций, обладает значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом [6]. Этот вирус выявляют у 60% женщин с хроническими цервицитами, он нарушает структуру слизистой оболочки, поддерживает воспаление, вызывает (усиливает) супрессию иммуни-

тета, как правило, сочетается с другими возбудителями, в 15–60% случаев ассоциируется с бактериальным вагинозом [1, 7].

У 70% молодых ВПЧ-инфицированных женщин ДНК вируса перестают обнаруживать на протяжении первых 24 месяцев наблюдения, в более старшем возрасте вирус может персистировать дольше [2]. У молодых женщин на фоне сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний вирус активно функционирует, его репродукция в инфицированных клетках вызывает нарушение метаболизма эстрадиола с преобладанием 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, который обладает самостоятельной канцерогенной активностью, стимулирует пролиферацию эпителия и экспрессию онкогенов

**Аминодова Изабелла Петровна** — к. м. н., врач гинеколог-онколог ООО КСМ. 153013, г. Иваново, ул. Кукольниковых, д. 142. E-mail: aminodovsi@mail.ru

**Посисеева Любовь Валентиновна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор, засл. деятель науки РФ, засл. врач РФ. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lvposiseeva@mail.ru

вируса Е6 и Е7. Гиперэкспрессия онкобелка Е7 ВПЧ 16-го типа влияет на локальный гормональный статус и активирует процессы метилирования генов противоопухолевой защиты — супрессоров [3, 5]. Описаны более десяти генов-супрессоров опухолей (*rb1, p15, p16, p21, p53, wt1* и др.), которые кодируют регуляторные белки, ингибирующие аномальный рост и трансформацию клеток [10]. Нарушение метилирования с аномалией гена-онкосупрессора *p53* приводит к недостаточности апоптоза по отношению к пролиферации, что наблюдается при переходе цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) I–II степени в CIN III и далее в рак шейки матки [4, 11].

Патогенез диспластического процесса и в последующем рака шейки матки схематично представлен на *рисунке 1*.

Очевидно, что предшествующие заболевания шейки матки и влагалища инфекционной и дисбиотической природы, нарушения гормонального гомеостаза у молодых женщин, инфицированных ВПЧ, способствуют развитию предраковых процессов шейки матки.

**Цель исследования:** оценка взаимосвязи нарушений репродуктивного здоровья и диспластических процессов шейки матки, определение их рациональной терапии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинике современной медицины г. Иваново (главный врач — к. м. н. О. А. Петрова) были обследованы 109 женщин в возрасте от 23 до 35 лет с дисплазией шейки матки: с CIN I — 28, с CIN II — 47 и с CIN III — 34 пациентки. Им проводили следующие диагностические мероприятия: расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, морфологическое исследование биопсийного материала, изучение микрофлоры влагалища с помощью системы ФЕМОФЛОР-17 и рН влагалища, молекулярно-биологическое тестирование на ВПЧ методом ПЦР, определение уровней гормонов сыворотки крови методом ИФА.

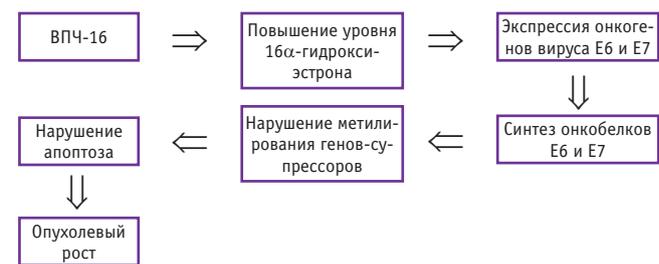
Статистическую обработку данных производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.0 в системе Windows 2000. Статистически значимыми считали различия по критерию Стьюдента  $t > 2,0$  при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре вирусного инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов составили 37,9% и 33,3% соответственно, другие онкогенные типы ВПЧ — 28,8%. Герпетическая инфекция была у 28,8% обследованных. Койлоцитоз в мазках обнаруживали у 88,1% участниц исследования, в том числе у 78,5% с CIN I, у 93,6% с CIN II и у 88,2% с CIN III. Дисбиоз влагалища диагностировали у 59,6% пациенток, при этом чаще при тяжелой стадии дисплазии, чем при легкой (76,5% и 50,0% соответственно).

Сопутствующие гинекологические заболевания имели место у 67 (61,5%) участниц исследования: остроконечные кондиломы влагалища и вульвы (38,5%), воспалительные заболевания матки (19,3%) и придатков матки (14,7%), мультифолликулярные яичники (14,7%), миома матки (8,2%), эндометриоз (9,1%), гиперпластические процессы эндометрия (25,0%), полипы цервикального канала (37,5%), диффузная мастопатия (56,2%). Диагноз мастопатии ставили на основании клинической картины и данных УЗИ. Бесплодие было у 12 (11,0%) женщин, в том числе первичное — у 8 (7,3%). Расстройства менструации выявлены у 59,4% обследованных, в том числе: дисменорея — у 53,0% из них,

Рис. 1. Патогенез диспластического процесса при наличии вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа



аномальные маточные кровотечения — у 18,8%. Их причинами стали хроническая ановуляция (у 28,1% женщин) и недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (у 31,3%), которые диагностировали на основании результатов тестов на овуляцию и фолликулометрии.

Клинические проявления андрогенозависимой дерматопатии и гирсутного синдрома наблюдали у 33,0% и 19,3% пациенток соответственно, галакторею — у 10,0%. Гиперандрогения по данным ИФА выявлена у 11,0% участниц исследования, гиперпролактинемия — у 9,2%. Проявления предменструального синдрома отмечали 14,7% женщин.

Сравнительная оценка частоты гинекологических заболеваний у пациенток с учетом степени развития у них диспластических процессов шейки матки показала, что частота нарушений репродуктивного здоровья возрастает по мере утяжеления степени дисплазии. Так, воспалительные болезни внутренних половых органов были выявлены у 17,8% женщин с CIN I, при умеренной дисплазии их частота возросла до 21,3%, при тяжелой дисплазии — до 55,9% ( $p < 0,01$  для различия между пациентками с CIN III и с другими степенями CIN); миому матки обнаружили у 4,3%, 7,1% и 14,7% участниц исследования соответственно ( $p < 0,05$  для различия между женщинами с CIN I и CIN III). Частота выявления миомы матки при легкой и умеренной, а также при умеренной и тяжелой степенях CIN статистически значимо не различалась.

Мастопатию несколько чаще диагностировали при CIN III (11,7%), чем при CIN I и CIN II (7,1% и 6,4% случаев соответственно,  $p > 0,05$ ). Всех пациенток с CIN III перед выбором тактики лечения консультировал онколог.

НМФ отмечали у 14,3% обследованных с CIN I, у 25,5% с CIN II и у 41,2% с CIN III ( $p < 0,05$  для различия между пациентками с CIN I и CIN III). Частота НМФ среди пациенток с легкой и умеренной, а также с умеренной и тяжелой степенями CIN статистически значимо не различалась. Гиперпластические процессы эндометрия развивались только у пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией (у 12,7% и 29,4% соответственно). Бесплодие у женщин с CIN III диагностировали чаще, чем у пациенток с CIN II и CIN I (20,6%, 7,1% и 6,4% соответственно), однако выявленные различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

На основании полученных данных были выбраны 66 женщин, лечение которым назначали с учетом степени диспластического процесса и дальнейших репродуктивных планов. В группе пациенток, планировавших беременность после лечения ( $n = 30$ ), применяли дидрогестерон (Дюфастон) с 11–14-го или с 16-го дня цикла по 20 мг в день до наступления менструации. Среди них CIN I была у 15, CIN II —

у 8, CIN III — у 7 женщин. Пациентки, не планировавшие беременность (n = 36), использовали таргетную терапию в сочетании с комбинированными гормональными контрацептивами (КОК или вагинальным кольцом).

В обеих группах при наличии гиперпролактинемии в лечение включали препараты каберголина. При изменении содержания тиреотропного гормона и индекса инсулинорезистентности назначали консультацию эндокринолога для подбора дополнительной терапии. При проявлениях гирсутного синдрома и андрогенной дерматопатии лечение проводили совместно с дерматокосметологом.

При CIN I гормональную терапию осуществляли одновременно с местным противовоспалительным и противовирусным лечением. В качестве средства фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор хлоринового ряда второго поколения на основе водорастворимой соли хлорина Е6. Для восстановления нормоценоза влагалища назначали терапию по следующей схеме: первый день — 1 таблетка аскорбиновой кислоты интравагинально для нормализации pH среды и повышения эффективности антимикробной терапии, затем курс противовоспалительной терапии (интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол) в течение 10 дней, в последующие 5 дней — аскорбиновая кислота интравагинально по 1 таблетке для восстановления собственной микрофлоры влагалища и профилактики рецидивов.

При CIN II–III гормональное и противовирусное лечение (фотодинамическую терапию) начинали после деструктивного вмешательства на шейке матки — радиоволновой эксцизии.

Дидрогестерон выбран нами в связи с его самой высокой энергией связывания с прогестероновыми рецепторами и самой низкой энергией связывания с рецепторами к другим стероидам [8], возможностями подавления пролиферативных эффектов эстрогенов и эффективной подготовки к беременности. По данным отечественных и зарубежных авторов, дидрогестерон — высокоэффективное средство лечения аномальных маточных кровотечений, лютеиновой недостаточности, а также реабилитации поврежденного эндометрия [9, 12].

Через 6 месяцев оценивали эффективность лечения. Среди участниц исследования с легкой дисплазией нормальную кольпоскопическую картину наблюдали у 79,3%, признаки цервицита — у 13,8% женщин, неспецифические изменения диагностировали у 6,9%; цитограммы без особенностей были у 79,3%, воспалительные изменения в мазках — у 20,7% женщин. Результаты ПЦР-теста на онкогенные типы ВПЧ оказались отрицательными у всех пациенток с легкой дисплазией. Явления дисбиоза влагалища сохранялись у 9% женщин.

При умеренной и тяжелой дисплазии у большинства женщин (80,0% и 70,6% соответственно) наблюдалась нормальная кольпоскопическая картина. Признаки воспаления при CIN II и CIN III были выявлены соответственно у 20,0% и 29,4%, зоны ацетобелого эпителия — у 5,0% и 11,7% обследованных. У 75,0% пациенток с CIN II и у 76,5% с CIN III цитограмма была в норме, у остальных 25,0% и 23,5% участниц соответственно имели место признаки воспаления. У 10,0% пациенток с CIN II и у 17,6% с CIN III выявлены койлоциты. Выраженных аномальных цитограмм не обнаружено.

Положительные результаты ПЦР-теста получены у 5,0% пациенток при CIN II и у 5,8% при CIN III. Показатели кислотности влагалища нормализовались у большинства женщин с CIN II (85,0%) и CIN III (76,5%).

Частота расстройств менструации у выбранных нами 66 женщин до лечения составляла 75,6%, а через 6 месяцев после завершения лечения снизилась до 40,0% при использовании дидрогестерона (p < 0,05) и до 44,4% при применении гормональных контрацептивов (p < 0,05). Ановуляцию диагностировали до лечения у 63,6% из 66 пациенток, после лечения дидрогестероном она сохранялась у 20,0% (p < 0,01), после использования гормональной контрацепции — у 25,0% женщин (p < 0,01).

Мастопатия до лечения была у 81,8% пациенток, после лечения — у 48,5%: у 46,7% в группе дидрогестерона (p < 0,01) и у 50,0% в группе гормональной контрацепции (p < 0,05). Гиперпластические процессы эндометрия до лечения наблюдались у 53,3% пациенток, после терапии дидрогестероном — у 10,0% (p < 0,01), после применения гормональной контрацепции — у 5,6% (p < 0,01) (рис. 2).

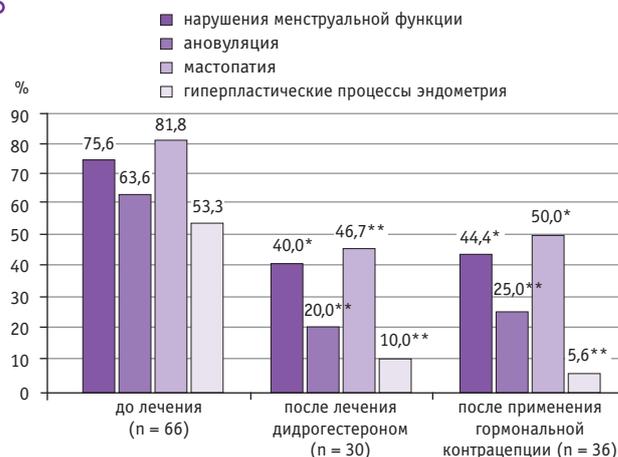
Результаты комплексного лечения у женщин с разной степенью тяжести поражения цервикального эпителия статистически значимо не различались. Улучшение показателей гинекологического здоровья наступало вне зависимости от степени CIN.

Анализ реализации репродуктивных планов у 30 женщин с CIN в течение 3 лет показал, что при использовании в составе комплексной терапии дидрогестерона беременность наступила у 25 (83,4%) из них: при CIN I — у 13 из 15, при CIN II — у 6 из 8, при CIN III — у 6 из 7 пациенток. В течение первого года после лечения беременность наступила у 8 из 30 женщин, принимавших дидрогестерон (26,7%), спустя 1,5 года и более — у 17 (56,7%). Бесплодие к концу третьего года наблюдения отмечено у 5 пациенток (16,7%).

Беременность завершилась родами у 17 (56,7%) женщин: своевременными — у 15, преждевременными — у 2. Роды *per vias naturalis* после лечения CIN I произошли у 8 из 10 женщин, при CIN II — у 3 из 4; при CIN III во всех случаях (n = 3) имело место оперативное родоразрешение. Самопроизвольный выкидыш в ранние сроки зафиксирован у 5 (16,7%) пациенток, в том числе у 3 женщин с CIN I, у одной с CIN II, у одной с CIN III. Медицинский аборт по

Рис. 2. Частота сопутствующих гинекологических заболеваний у женщин с дисплазией шейки матки в динамике — до и после гормональной терапии, %.

Примечание. Отличия от исходных показателей статистически значимы: (\*) — p < 0,05, (\*\*) — p < 0,01



желанию выполнен у 3 женщин (у одной с CIN II и у двух с CIN III).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота сопутствующих гинекологических заболеваний и гормональных нарушений у молодых женщин с раз-

вившимися диспластическими процессами шейки матки свидетельствует в пользу целесообразности использования в комплексном лечении гормональной терапии (дидрогестерона, КОК), что позволяет улучшить показатели гинекологического здоровья пациенток и в последующем способствовать успешной реализации их репродуктивных планов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовских О. С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2011. 22 с.
2. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
3. Евтина И. П., Саранцев А. Н., Зыков А. Е., Залетаев Д. В. и др. Метилирование генов супрессоров опухолевого роста при дисплазии шейки матки // Пробл. репродукции. Спец. выпуск. 2010. С. 288–289.
4. Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания — новые возможности. М., 2011. 19 с.
5. Комарова Е. Ф., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Бандовкина В. А. и др. Влияние экспрессии белка е7 на локальный гормональный статус при различных формах роста рака шейки матки // Фундам. исследования. 2014. № 10. С. 679–682.
6. Прилепская В. Н., Селиванов Е. В., Кубышкина Т. Ю. Вирус папилломы человека: современные представления, роль

7. в возникновении рака шейки матки, способы выявления // Вестн. лаборатории ДНК-диагностики. 2010. № 3. С. 3–8.
7. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
8. Торшин И. Ю., Громова О. А., Сухих Г. Т., Галицкая С. А. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // Гинекол. эндокринология. 2010. № 11. С. 9–16.
9. Шестакова И. Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. Т. 11. № 4. С. 55–58.
10. Burgers W. A., Blanchon L., Pradhan S., de Launoit Y. et al. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases // Oncogene. 2007. Vol. 26. N 11. P. 1650–1655.
11. Ressler S., Scheiden R., Dreier K., Laich A. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin. Cancer. Res. 2007. Vol. 13. N 23. P. 7067–7072.
12. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // Maturitas. 2009. Vol. 65. Suppl. 1. P. S3–11. ■

Библиографическая ссылка:

Посисеева Л. В., Аминова И. П. Диспластические процессы шейки матки у женщин репродуктивного периода: рациональная терапия // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 26–29.

# Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога

Е. В. Липова

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

**Цель обзора:** рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов диагностики и терапии бактериального вагиноза (БВ).

**Основные положения.** Проблема БВ как варианта нарушения нормального микробиоценоза влагалища остается одной из самых спорных проблем, находящихся на стыке гинекологии и дерматовенерологии. Частое обнаружение характерного спектра условно-патогенных микроорганизмов при БВ, возможность передачи возбудителя половым путем, вопросы терапии и профилактики рецидивирования во многом остаются предметом размышлений и междисциплинарных дискуссий. Эффективность интравагинального применения аскорбиновой кислоты позволяет рекомендовать ее для лечения БВ, применения в комплексной терапии урогенитальных инфекций и заболеваний, сопровождающихся повышением значений pH отделяемого влагалища.

**Заключение.** Анализ литературных данных и собственный опыт позволяют актуализировать подходы к диагностике и терапии БВ, включая обследование полового партнера, санацию влагалища и экстрагенитальных очагов инфекции, применение, помимо этиотропных антимикробных препаратов, средств патогенетической терапии, направленных на восстановление экосистемы влагалища.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, микробные биопленки, *Gardnerella vaginalis*, аскорбиновая кислота.

## Controversial Issues in Bacterial Vaginosis: Opinion of Dermatologist/Venereologist

E. V. Lipova

Academic and Research Medical Center at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the Review:** To discuss the most controversial issues in diagnosing and treating bacterial vaginosis (BV).

**Key Points:** Bacterial vaginosis, a shift in the composition of the vaginal microbiota, remains one of the most controversial issues related to gynecology, dermatology, and venereology. Frequent detection of opportunistic microorganisms specific for BV, possible sexual transmission of infectious agents, treatment issues and prevention of recurrences most often lead to a lot of thinking and multidisciplinary discussions. When used intravaginally, ascorbic acid produces beneficial effects. This suggests that it can be used to treat BV and can be included in treatment protocols for urogenital infections and disorders associated with an increased pH of vaginal discharge.

**Conclusion:** The analysis of published data and our own experience help update approaches to diagnosing and treating BV. These include examining a woman's partner, eradicating infectious agents from the vagina, treating extragenital infections, and using — in addition to etiology-specific antimicrobial agents — pathogenetically-oriented treatment to restore the vaginal ecosystem.

**Keywords:** bacterial vaginosis, microbial biofilms, *Gardnerella vaginalis*, ascorbic acid.

Бактериальный вагиноз (БВ), наряду с урогенитальным кандидозом, микоплазменной инфекцией (за исключением *Mycoplasma genitalium*) и другими урогенитальными заболеваниями, вызываемыми условно-патогенными микроорганизмами, относится к вариантам дисбаланса биоты урогенитального тракта — нарушениям сформированных в процессе эволюции количественно-качественных взаимоотношений микроорганизмов мочепоолового тракта. Именно поэтому БВ рассматривается как триггер заражения патогенными инфекционными агентами, способствующий вовлечению в инфекционно-воспалительный процесс верхних отделов мочепооловой системы с риском нарушения репродуктивной функции [3, 9–14].

**Цель обзора:** рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов диагностики и терапии БВ.

В последнее десятилетие благодаря прогрессивным лабораторным методам исследования удалось в значительной степени приблизиться к пониманию этиологической структуры БВ. Идентифицированы многие неизвестные ранее БВ-ассоциированные бактерии (BVAB); выделены строгие некультивируемые анаэробы, описаны BVAB1, BVAB2 и BVAB3 — бактерии порядка *Clostridiales*; пересмотрена роль *Lactobacillus* spp. в поддержании или нарушении физиологического равновесия влагалища [17, 31].

Получила развитие и научно-практическое обоснование концепция микробных биопленок, с которыми связано большинство бактериальных инфекций человека, в том числе БВ [31, 32]. С 1994 г. в медицинской науке используется понятие Quorum Sensing (QS, букв. — чувство кворума) — это «социальное» поведение бактерий в процессе регуляции генов вирулентности. Изучаются его механизмы у грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также влияние одного из компонентов системы QS — ацил-гомосерин-лактонов — на иммунный ответ инфицируемого хозяина [1, 35].

Доказано участие QS в регуляции вирулентности бактерий и экспрессии генов, связанных с синтезом различных экзоферментов, токсинов, антибиотиков и других вторичных метаболитов и т. д., а также в формировании биопленок [1, 19]. В последние годы с использованием методов транскриптомного и протеомного анализа показано, что QS-системы функционируют как глобальные факторы регуляции, т. е. они участвуют в контроле большого количества клеточных процессов, относящихся к различным аспектам метаболизма бактерий. А. Swidsinski и соавт., анализируя вагинальные биоптаты, полученные у женщин с БВ и без него, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH), установили, что характерные плотные биопленки наблюдаются в 90% случаев у женщин с БВ и только у 10% женщин без него [31].

Липова Елена Валериевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «УНМЦ» УД Президента РФ; научный руководитель по дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: kursld@mail.ru

Биопленки в основном состояли из *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, другие бактерии, в том числе принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Ruminococcus* и *Streptococcus*, обнаруживали значительно реже [32]. Поскольку в биопленке снижается и даже отсутствует метаболическая активность бактерий, стандартные схемы антибиотикотерапии не могут обеспечить клинко-этиологическое излечение, и, соответственно, терапия таких инфекций является чрезвычайно актуальной проблемой для практического здравоохранения [34].

Большой интерес с точки зрения повышения эффективности лечения, предупреждения рецидивов инфекционно-воспалительных и невоспалительных процессов и реинфекции мочеполовой системы женщины вызывают такие вопросы, как половой путь передачи возбудителя БВ, а также выявление и санация экстравагинальных очагов инфицирования. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями (2012) отмечено, что «заболевание выявляют преимущественно у женщин, ведущих половую жизнь с частой сменой половых партнеров», это в определенной степени указывает на связь заболеваемости БВ с количеством половых партнеров.

Данные зарубежной литературы свидетельствуют о том, что БВ чаще встречается среди женщин, которые сообщают о сексуальных отношениях с другими женщинами, а также среди пациенток, сообщающих о новом половом партнере или сразу о нескольких новых партнерах мужского пола [29]. Указывают и другие факторы риска БВ, включающие спринцевания, использование внутриматочной спирали [30], гормональную контрацепцию и курение [23], хронический стресс [15]. Однако из всех факторов риска, известных в настоящее время, сексуальное поведение — характеристика, наиболее последовательно связанная с БВ [24]. Во многих зарубежных научных публикациях указывается на связь БВ с активным сексуальным поведением, ранним половым дебютом, большим количеством половых партнеров в течение жизни, с появлением нового и/или нескольких половых партнеров [18, 25].

Обращает на себя внимание значительное увеличение числа описаний рецидивов БВ после 1999 г., когда он, наряду с другими заболеваниями мочеполовой системы, вызываемыми условно-патогенной флорой, был выведен из числа инфекций, подлежащих обязательному статистическому учету [3]. С этого времени в РФ нет данных официальной статистики о заболеваемости БВ. Широкий разброс показателей заболеваемости БВ в различных регионах нашей страны (от 10% до 80%, по данным разных авторов) свидетельствует об отсутствии единого диагностического подхода, что приводит как к его гипер-, так и к гиподиагностике.

Интерес зарубежных исследователей к половому пути передачи возбудителя БВ может быть обусловлен увеличением числа рецидивов заболевания у женщин после стандартного лечения и, соответственно, повышением риска осложнений и нарушений репродуктивной функции. В ряде работ описывается обнаружение микробных резервуаров у мужчин, что, возможно, объясняет половой путь передачи возбудителя БВ [16, 22]. Вопрос о половом пути передачи от мужчины к женщине микроорганизмов, вызывающих БВ у женщин, дискутируется различными авторами более 30 лет. Так, С. А. Ison и соавт. еще в 1985 г. опубликовали данные об обнаружении *G. vaginalis* у 38% мужчин, посещавших клинику бесплодия [21].

Согласно результатам наших собственных исследований, среди обследованных нами мужчин — постоянных половых партнеров женщин, страдающих рецидивирующим БВ, — у 78,9% при клинко-лабораторных исследованиях был диагностирован малосимптомный аэробно-анаэробный баланопостит [3]. Диагноз устанавливали на основании клинко-лабораторных сопоставлений: 33,3% мужчин жаловались на неприятный запах, 28,1% отмечали повышенную влажность и дискомфорт в области головки полового члена. При изучении клинических образцов, полученных с головки полового члена и препуциального мешка, положительная проба с 10%-м раствором КОН была отмечена в 38,6% случаев, «ключевые клетки» обнаружены в 14% исследований, III–IV степени роста биоты при посеве на 5%-й кровяной агар (*Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) — в 79,8% случаев. Нами установлено, что в группе женщин, половые партнеры которых не получали лечение, процент рецидивов был в 4 раза выше [3]. Результаты позволяют сделать вывод о возможности полового пути инфицирования женщин от мужчин, страдающих мало- и асимптомными формами анаэробного и/или анаэробно-аэробного баланопостита.

Таким образом, существуют заслуживающие рассмотрения данные, свидетельствующие как в пользу полового пути передачи возбудителя БВ, так и против него. Это в принципе согласуется с большинством эпидемиологических наблюдений, приведенных выше. Мы рассматривали именно *G. vaginalis*, так как роль данной бактерии в развитии БВ подтверждена данными, основанными на доказательствах. Однако вопросы патогенеза БВ окончательно не решены.

Нерешенными остаются и вопросы, касающиеся эффективности терапии инфекций, которые вызываются микроорганизмами, формирующими микробные биопленки [1, 17, 21–33, 35]. Имеющиеся в настоящее время научные данные свидетельствуют о наличии когезивной формы *G. vaginalis*, сопровождающейся формированием биопленки [32]. С помощью FISH-метода показана неэффективность метронидазола и моксифлоксацина, с другой стороны, местное использование антисептика октенидина гидрохлорида позволило достичь клинического излечения в 60% случаев.

В связи с этим перспективным для лечения БВ является применение лекарственных препаратов, способствующих снижению pH отделяемого влагалища. Примером такого лечебного средства служит интравагинальный препарат Вагинорм-С («Эбботт», США), действующее вещество которого — аскорбиновая кислота (АК). Нобилиант Лайнус Полинг доказал эффективность больших доз АК в повышении неспецифической резистентности, что имеет существенное значение в лечении БВ, представляющего собой в совокупности дисбаланс количественно-качественного состава биоты, потерю колонизационной резистентности и утрату иммунологического контроля в экзише влагалища.

Как известно, АК не вырабатывается в организме человека, однако является неотъемлемым компонентом многих биохимических процессов. АК оказывает антиоксидантное (за счет инактивации синглетного кислорода), репаративное (способствует активации 3-5-циклического АМФ), иммуномодулирующее действие (повышает синтез антител, активирует ряд протеолитических ферментов, ускоряет метаболизм медиаторов воспаления), защищает мембраны клеток от ПОЛ [26–28].

В свете современных знаний о роли когезивной *G. vaginalis*, формирующей микробные биопленки, может быть обоснованно использование именно топических (интравагинальных) форм АК. Снижая pH среды влагалища, она способна опосредованно влиять на устранение факторов реализации патогенных потенциалов условно-патогенных микроорганизмов и в определенной степени препятствовать формированию биопленки [1]. Изучение процессов кворумной сигнализации *G. vaginalis* показало ключевую роль гена/белка LuxS в синтезе сигнальных молекул бактерий [19]. Оптимум pH фермента LuxS *G. vaginalis* лежит в нейтральной или слабощелочной области [1, 36]. Последнее позволяет предположить, что уменьшение pH приведет к снижению активности LuxS и нарушит синтез сигнальных молекул QS, что будет способствовать торможению развития биопленки *G. vaginalis*.

Такое «программированное подкисление» подавляет рост избыточной условно-патогенной и патогенной биоты, поддерживает восстановление нормальной микробиоты [6, 7, 26, 27]. Наконец, АК оказывает локальное иммуномодулирующее действие: улучшает хемотаксис гранулоцитов, нейтрофилов и макрофагов и их фагоцитарную активность, способствует лизоцимзависимому разрушению патогенных бактерий, а также синтезу ИЛ-2 и секреции ИЛ-6 [1, 20, 28].

Нами обследованы 43 женщины в возрасте от 22 до 67 лет с верифицированным на основании критериев Амсель диагнозом БВ [4, 8]. Первично заболевание диагностировано у 76,7% пациенток, повторный эпизод — у 23,3%, рецидивы в течение последнего года — у 4,6%. В течение 3 месяцев, предшествывавших обследованию, 3 (6,9%) пациентки получали антибиотики широкого спектра действия, одна использовала внутриматочную контрацепцию, у трех были сексуальные контакты с 2–4 половыми партнерами.

Женщин разделили на группы в зависимости от результатов исходной pH-метрии: *первую группу* составили 36 пациенток 22–45 лет, pH отделяемого влагалища которых колебался в пределах 4,7–5,3; во *вторую группу* вошли 7 женщин в возрасте 50–67 лет, у которых исходный pH был выше 5,5. Критерии распределения женщин на группы в зависимости от исходного pH были основаны на результатах научного исследования, опубликованного F. Polatti и соавт. (2006) [27]. Через 4 часа после введения во влагалище препарата Вагинорм-С, содержащего 250 мг АК, высвобождается 70% АК, период полувыведения составляет 61 час (2,5 суток), pH отделяемого влагалища снижается в течение 30 минут после введения, лактобиота влагалища не подавляется.

Всем пациенткам было рекомендовано воздержаться от половых контактов или практиковать защищенные половые контакты. По окончании терапии участницам второй группы был назначен эстриол по стандартной схеме. Пациентки перенесли лечение удовлетворительно, жалобы на жжение/зуд, болезненность, дискомфорт и прочее отсутствовали. Учитывая возможность полового пути передачи БВ, мужчинам — половым партнерам участниц исследования было назначено местное лечение 2%-м кремом клиндамицина: 2 раза в день после туалета гениталий в течение 7 дней.

Эффективность терапии пациенток первой группы сразу после, через месяц и через 2–3 месяца после лечения составила 100%, 100% и 72,2% соответственно. Значение pH отделяемого влагалища сразу после, через месяц и через 2–3 месяца после лечения находилось в пределах 4,0–4,4. Клиническая симптоматика и наличие возбудителя в лабораторных анализах отмечены вновь через 3 месяца после завершения лечения у 4 пациенток, из них одна указала на нерегулярное

использование АК и незащищенный половой акт, две — на отсутствие лечения полового партнера, одна — на незащищенный половой акт, что позволяет нам связать неудачи терапии с нарушением схемы лечения и предположить не рецидив, а реинфицирование от нелеченого полового партнера.

Во второй группе во всех случаях эффективность лечения составила 100%. Нами отмечено, что среди пациенток 50–67 лет после проведенной терапии pH влагалища стойко держался в пределах 5,0–5,3. Очевидно, для женщин старшей возрастной группы нормальные значения кислотности среды могут варьировать, и показатели pH 5,0–5,3, вероятно, следует рассматривать как варианты физиологической нормы.

Мнение о том, что АК может провоцировать развитие урогенитального кандидоза, представляется нам необоснованным: оптимальным pH культивирования грибов рода *Candida* является 5,8–6,5, следовательно, снижение pH под влиянием АК никак не может способствовать развитию кандидозной инфекции.

Полученные нами результаты исследования эффективности интравагинального препарата аскорбиновой кислоты (Вагинорм-С) позволяют рекомендовать его для лечения БВ, применения в комплексной терапии урогенитальных инфекций и заболеваний, сопровождающихся повышением значений pH отделяемого влагалища.

Оценка состояния и коррекции микробиоты влагалища признана важным элементом предоперационной подготовки и послеоперационных мероприятий, программы подготовки к беременности [2, 5–7, 26, 27].

Обсуждая в данной работе причины неэффективности лечения/рецидивирования/реинфекции БВ, нельзя не отметить немаловажную роль неустановленных и, соответственно, несанированных очагов инфицирования — уретры, ампулы прямой кишки. В отечественной дерматовенерологии урогенитальные инфекции рассматривают как заболевания, протекающие не только с поражением половой и мочевыделительной систем, но и, при длительном хроническом течении и/или особенностях сексуального поведения, — с поражением ампулы прямой кишки. В подобных случаях диагностируются уретриты и/или проктиты, требующие адекватного выбора лекарственной терапии и, в ряде случаев, увеличения курсовых доз антибактериальных препаратов.

По результатам наших собственных исследований (Липова Е. В., 2002 [3]) из 109 женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом БВ «ключевые клетки» были обнаружены при микроскопии в клинических образцах из уретры в 19,3% случаев, а в отделяемом ампулы прямой кишки — в 11,9%. Кроме того, нами установлено, что у 22,5% женщин с БВ «ключевые клетки» в отделяемом влагалища не обнаруживаются, но выявляются в отделяемом уретры, цервикального канала, ампулы прямой кишки, а у 65,0% женщин «ключевые клетки» имеются одновременно в двух или трех отделах урогенитального тракта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) является вариантом дисбаланса микробиоты влагалища, ключевую роль при нем играют *Gardnerella vaginalis* и ассоциированные бактерии (*Atopobium vaginae*, БВ-ассоциированные бактерии) на фоне снижения количественных показателей лактобиоты. При диагностике и терапии БВ должны учитываться наличие экстрагенитальных очагов персистенции *G. vaginalis*, а также возможность полового пути передачи возбудителя. Терапия БВ должна включать в себя применение интравагинальных форм аскорби-

новой кислоты, обеспечивающей воздействие на ключевые механизмы патогенеза БВ и повышающей эффективность лечения за счет ингибирования патогенной и поддержки

нормальной микробиоты, нарушения жизнедеятельности существующих и препятствования формированию новых микробных биопленок, иммуномодулирующего действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гарасько Е. А. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 12. С. 36–41.
2. Календжян А. С. Особенности биоценоза влагалища после различных методов деструкции шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011. 22 с.
3. Липова Е. В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клинико-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002. 42 с.
4. Липова Е. В., Пахомова А. И. Спорный путь передачи бактериального вагиноза: pro et contra. Опыт местного лечения препаратом аскорбиновой кислоты // *Terra Medica*. 2015. № 1–2. С. 6–12.
5. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Хамошина М. Б., Салимова Л. Я. и др. Восстановительная терапия пациенток после влагалищных пластических операций при пролапсе гениталий // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 9. № 5. С. 40–46.
6. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Тулупова М. С., Смирнова Т. В. Микробиом влагалища — стабильность и нестабильность: современный взгляд на проблему // *Доктор.Ру. Спецвыпуск «Болезни влагалища и шейки матки»*. 2014. № 1 (5). С. 21–24.
7. Хамошина М. Б., Радзинский В. Е., Календжян А. С., Рубцова А. Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.
8. Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A., Chen K. C. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 74. N 1. P. 14–22.
9. Atashili J., Poole C., Ndumbe P. M., Adimora A. A. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies // *AIDS*. 2008. Vol. 22. N 12. P. 1493–1501.
10. Baeten J. M., Nyange P. M., Richardson B. A., Lavreys L. et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 185. N 2. P. 380–385.
11. Brotman R. M., Klebanoff M. A., Nansel T. R., Andrews W. W. et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis — a marginal structural modeling analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 168. N 2. P. 188–196.
12. Chattopadhyay B., Teli J. C. Isolation of *Gardnerella vaginalis* from routine genito-urinary tract specimens // *J. Infect.* 1984. Vol. 8. N 2. P. 157–162.
13. Chernes T. L., Meyn L. A., Krohn M. A., Lurie J. G. et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. N 3. P. 319–325.
14. Criswell B. S., Gardner H. L., Dukes C. D. *Haemophilus vaginalis*: vaginitis by inoculation from culture // *Obstet. Gynecol.* 1969. Vol. 33. N 2. P. 195–199.
15. Culhane J. F., Rauh V., McCollum K. F., Elo I. T. et al. Exposure to chronic stress and ethnic differences in rates of bacterial vaginosis among pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. N 5. P. 1272–1276.
16. Dawson S. G., Ison C. A., Csonka G., Easmon C. S. Male carriage of *Gardnerella vaginalis* // *Br. J. Vener. Dis.* 1982. Vol. 58. N 4. P. 243–245.
17. Durkin A. S., Madupu R., Torralba M., Methe B. et al. Genome sequence of *Gardnerella vaginalis* 409-05. Submitted (DEC-2009) to the EMBL. URL: <http://www.ebi.ac.uk/Tools/dbfetch/expasyfetch?CP001849> (дата обращения — 15.12.2014).
18. Eschenbach D. A., Thwin S. S., Patton D. L., Hooton T. M. et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora // *Clin. Infect. Dis.* 2000. Vol. 30. N 6. P. 901–907.
19. Gopishetty B., Zhu J., Rajan R., Sobczak A. J. et al. Probing the catalytic mechanism of S-ribosylhomocysteinase (LuxS) with catalytic intermediates and substrate analogues // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. N 3. P. 1243–1250.
20. Grant M. M., Mistry N., Lunec J., Griffiths H. R. Dose-dependent modulation of the T cell proteome by ascorbic acid // *Br. J. Nutr.* 2007. Vol. 97. N 1. P. 19–26.
21. Ison C. A., Easmon C. S. Carriage of *Gardnerella vaginalis* and anaerobes in semen // *Genitourin. Med.* 1985. Vol. 61. N 2. P. 120–122.
22. Kinghorn G. R., Jones B. M., Chowdhury F. H., Geary I. Balanoposthitis associated with *Gardnerella vaginalis* infection in men // *Br. J. Vener. Dis.* 1982. Vol. 58. N 2. P. 127–129.
23. Lam M. H., Birch D. F., Fairley K. F. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* in the urinary tract // *J. Clin. Microbiol.* 1988. Vol. 26. N 6. P. 1130–1133.
24. Marrazzo J. M., Koutsky L. A., Eschenbach D. A., Agnew K. et al. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 185. N 9. P. 1307–1313.
25. Ness R. B., Hillier S., Richter H. E., Soper D. E. et al. Can known risk factors explain racial differences in the occurrence of bacterial vaginosis? // *J. Natl. Med. Assoc.* 2003. Vol. 95. N 3. P. 201–212.
26. Petersen E. E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. N 1. P. 70–75.
27. Polatti F., Rampino M., Magnani P., Mascarucci P. Vaginal pH-lowering effect of locally applied vitamin C in subjects with high vaginal pH // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. N 4. P. 230–234.
28. Schwager J., Schulze J. Modulation of interleukin production by ascorbic acid // *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1998. Vol. 64. N 1. P. 45–57.
29. Schwebke J. R., Desmond R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases // *Sex. Transm. Dis.* 2005. Vol. 32. N 11. P. 654–658.
30. Shoubnikova M., Hellberg D., Nilsson S., Mårdh P. A. Contraceptive use in women with bacterial vaginosis // *Contraception*. 1997. Vol. 55. N 6. P. 355–358.
31. Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 70. N 4. P. 256–263.
32. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhof A. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. N 5. Pt. 1. P. 1013–1023.
33. Tabrizi S. N., Fairley C. K., Bradshaw C. S., Garland S. M. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in virginal women // *Sex. Transm. Dis.* 2006. Vol. 33. N 11. P. 663–665.
34. Tetz G., Artemenko N., Zaslavskaya N., Knorrung G. et al. Effect of nucleolytic, proteolytic, and lipolytic enzymes on transfer of antibiotic resistance genes in mixed bacterial communities // *Univer. J. Med. Dentistry*. 2012. Vol. 1. N 4. P. 46–50.
35. Tets V., Knorrung G., Artemenko N., Zaslavskaya N. et al. Impact of exogenic proteolytic enzymes on bacteria // *Antibiot. Khimioter.* 2004. Vol. 49. N 12. P. 9–12.
36. Wnuk S. F., Robert J., Sobczak A. J., Meyers B. P. et al. Inhibition of S-ribosylhomocysteinase (LuxS) by substrate analogues modified at the ribosyl C-3 position // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 18. P. 6699–6706. ■

Библиографическая ссылка:

Липова Е. В. Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 30–34.

## «Вся моя врачебная деятельность связана с Томском»



*Евтушенко Ирина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, с 2015 года — главный врач ОГАУЗ «Томский областной перинатальный центр», врач высшей категории. Заместитель председателя Думы города Томска. Автор 414 научных статей, шести монографий, 16 учебно-методических пособий, двух медицинских технологий, обладатель 31 патента. Председатель Томского регионального отделения и член правления Всероссийского общества акушеров-гинекологов. Ирина Дмитриевна является членом редакционной коллегии журналов «Бюллетень сибирской медицины», «Репродуктивное здоровье детей и подростков», «Климактерий женщин», StatusPraesens. Под ее руководством подготовлены девять докторов медицинских наук, 26 кандидатов медицинских наук*

— **Уважаемая Ирина Дмитриевна, Вы в 1980 году окончили Томский медицинский институт. Что повлияло на Ваш выбор профессии? И почему Вы решили стать именно акушером-гинекологом?**

— Я хотела стать юристом, зачитывалась приключенческой литературой, детективами... Но несколько фраз моего отца все изменили. Папа — не медик, предпоследний ребенок в семье, в которой в послевоенное время только последний сын получил высшее образование, — знал меня лучше, чем я сама себя. Когда я училась в десятом классе, он как-то сказал: «Ира, мне кажется, из тебя выйдет очень хороший врач. Ты так хорошо относишься к людям».

Я послушалась его. Планировала поступать в Киевский медицинский институт, но все мои одноклассники поехали в Томск, в студенческий город, — и я с ними. С тех пор моя врачебная деятельность связана с Томском.

Почему решила стать акушером-гинекологом? Все просто. На третьем курсе мы уже могли работать в медицинских учреждениях. Томский медицинский институт имел свои клиники. И единственным местом, где я могла устроиться работать санитаркой, была акушерская клиника. Тогда впервые увидела процесс родов, стало интересно. После четвертого курса, когда начали изучать акушерство, у меня уже не было сомнений, что я выберу именно это направление, хотя мне нравились и офтальмология, и неврология.

— **Кому из педагогов или наставников Вы особенно благодарны?**

— У меня были очень хорошие учителя — наверное, это две трети моего жизненного успеха. Наш декан лечебного факультета Александр Васильевич Лирман

подсказал: «Акушер-гинеколог — очень интересная профессия, если она тебе нравится, иди в нее. Процесс беременности, родов... Ты сразу увидишь плоды своего труда, что все получилось...» Академик Евгений Данилович Гольдберг — потрясающий организатор, ученый — научил меня, как организовывать научные исследования, как их проводить, как писать статьи... Он был чрезвычайно строг, но всегда очень помогал, был внимательным. Особенно ценной была его поддержка при защите диссертаций, защита — это всегда стресс для молодого ученого. Если Евгений Данилович мне второй отец, то вторая мама — член-корреспондент РАН, профессор Анна Алексеевна Радионченко. Она очень много сделала для становления акушерства и гинекологии в Сибири, у нее множество учеников.

Я всю жизнь занимаюсь акушерством и гинекологией, но с патофизиологическим уклоном. Это крайне интересно — исследовать механизм действия тех или иных явлений, и важно добраться, хоть частично, до сути. Меня поразили лекции и семинары Анны Алексеевны — яркие, красочные. Используя ее методику, я очень просто доношу сложные моменты до студентов. Она привила мне любовь к акушерству, к клиническим исследованиям. Научила оперировать. Представляете, расписано: оперирует профессор Радионченко А. А., ассистирует ординатор Евтушенко И. Д. Но Анна Алексеевна говорила: «Оперируй», — а сама ассистировала.

Когда я уже стала молодым профессором, заведующей кафедрой, мне посчастливилось познакомиться с Виктором Евсеевичем Радзинским. Виктор Евсеевич помог в моем становлении как специалиста и в переосмыслении ряда положений в акушерстве и гинекологии с точки зре-

ния доказательной медицины. Ему можно позвонить в любое время по поводу тяжелых пациентов — и он всегда поможет. Это дорогого стоит. Не у каждого были такие учителя!

— **Вы заведуете кафедрой акушерства и гинекологии. Научные и практические интересы Вашего коллектива разнообразны. Какие его достижения Вам особенно дороги?**

— У нашей кафедры хороший потенциал. Научные работы по вопросам изучения причин и патогенеза кист, лечения и реабилитации женщин с кистами яичников ведутся совместно с другими кафедрами и учреждениями, в том числе в тесном сотрудничестве с коллективом кафедры гистологии и патологической физиологии. Совместно с сотрудниками Томского научно-исследовательского института медицинской генетики мы вплотную подошли к ответам на вопросы, связанные с эндометриозом: почему у одних женщин с этим заболеванием нет проблем с репродукцией, у других наблюдается бесплодие, а у третьих нет эффекта, несмотря на лечение? у каких женщин с эндометриозом возможно естественное зачатие, а каким надо предлагать вспомогательные репродуктивные технологии? почему развиваются рецидивы? Скоро защита докторской диссертации моего ученика по данной теме, уверена, ее результаты позволят ответить на какие-то вопросы.

Важное направление — лечение бесплодия. За последний год мы внедрили фертилоскопию (не делая разреза и даже прокола на теле женщины, через задний свод влагалища врач вводит прибор и определяет проходимость маточных труб при бесплодии). У нас используются различные методы лечения — консервативные, хирур-

гические, включая современные эндоскопические операции, — проводится реабилитация (физиолечение, грязелечение).

Клиническая база кафедры — областной перинатальный центр, оснащенный современным оборудованием, что позволяет качественно проводить исследования и использовать новые методы лечения.

**— Вы стояли у истоков создания Томского областного перинатального центра. Какие инновационные технологии в нем внедрены?**

— За три года работы, со дня организации перинатального центра, выработана логистика, сформирована маршрутизация беременных с высокой степенью риска по всей Томской области. Создан механизм, который позволяет в считанные часы оказать высококвалифицированную помощь женщинам из дальних селений при возникновении осложнений беременности, родов. Беременные высокой степени риска должны рожать в перинатальном центре. При преждевременных родах нужно успеть доставить пациентку на машине или вертолете, чтобы ее ребенок с низкой и, особенно, с экстремально низкой массой тела был рожден в перинатальном центре. Женщин, в анамнезе у которых есть преждевременные роды, госпитализируем заранее. Сейчас в Томской области наводнение, в связи с этим, конечно, мы вывозим пациенток в перинатальный центр заранее.

Большим достижением стало внедрение внутриутробной хирургии: лазерной коагуляции патологических сосудов, сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте. Появились первые результаты, когда удалось сохранить не только реципиентов, но и доноров. Еще один инновационный метод, который мы внедрили совместно с учеными Йельского университета (США), — внутриутробное переливание крови.

Проблема резус-конфликтной беременности остается актуальной, несмотря на введение антирезусного гамма-глобулина после родов. Мы увидели, что титр антител в крови не является маркером резус-конфликта. А вот скорость кровотока в мозговой артерии плода при доплерометрии более информативна. Внутриутробное переливание крови ребенку помогает продлить беременность и произвести родоразрешение в более комфортные для плода сроки. У нас уже было 12 случаев удачного завершения беременности после внутриутробного переливания крови.

Случай из практики: женщина тридцати лет, кровь резус-отрицательная. Во время первой беременности попала в ДТП, беременность прервалась, женщине переливали кровь, и никто ей не сказал о необходимости введения антирезусного гамма-глобулина. Вторая беременность на фоне лечения травмы позвоночника прервалась, третья и четвертая беременности закончились гибелью плода. Она была

первой, кому мы провели внутриутробное переливание. Беременность сохранили, родилась девочка, ей уже два с половиной года, развивается нормально. Каково было наше удивление, когда эта женщина пришла через полгода и сказала: «Я к вам на внутриутробное переливание». Процедуру провели пять раз, благополучно родоразрешили в 30 недель. Растет сын.

В нашем центре применяются пункционные методы лечения (амниоредукция) при многоводии и многоплодной беременности, неонатальная хирургия, в том числе при врожденных пороках развития. Мы стараемся использовать органосохраняющие хирургические методики. В будущем планируем внедрить фетальную кардиохирургию.

При бесплодии реализуем программы ЭКО, культивирование и перенос эмбриона в полость матки, в частности интрацитоплазматическое введение сперматозоида, открыли криохранилище.

**— Каковы показатели материнской и перинатальной смертности в Томской области? Имеется ли тенденция к их снижению? Что нового в ведении женщин высокого акушерского и перинатального риска?**

— В 2014 году материнская смертность составила 27,3 на 100 тысяч живорожденных, перинатальная смертность — 5,3 промилле, младенческая — 4,95. По сравнению с 2013 годом перинатальная смертность снизилась на 35 процентов, младенческая — на 31 процент.

Основной причиной материнской смерти остаются экстрагенитальные заболевания, в последние годы не было ни одного случая смерти от акушерской патологии. В Департаменте здравоохранения Томской области работает хорошая команда во главе с начальником департамента Александром Владимировичем Холоповым. Впервые выстроена система оказания помощи беременным по степеням риска, по нозологиям.

**— Какие технологии Вы считаете наиболее значимыми для современного акушерства?**

— Есть технологии простые, но эффективные. Хочу начать с клининга — сложного процесса, который предполагает комплексные меры по наведению чистоты в учреждении. Это оптимизация работы младшего медицинского персонала по уборке помещений. У нас нет такого, чтобы санитарочка пришла, помыла час и села пить чай в ожидании окончания работы. У нее определенное число квадратных метров, определенное количество моющих средств для уборки разных помещений.

Следующий важный метод — инфекционный контроль. Казалось бы, зайти в отделение и вымыть руки — что может быть проще? У нас везде видеокамеры, позволяющие проконтролировать соблюдение этого

принципа. А в итоге количество различных инфекций снизилось практически до нуля.

Благодаря мастер-классам, видеоконференциям в Томске внедрены в практику программа «Дыхание ребенка» (оказание первой помощи при гипоксии разной степени, для которого не требуется дорогостоящего оборудования); «Клиника доброжелательного отношения к ребенку» (гуманные роды, отдельные родзалы, присутствие мужа на родах, музыка); соблюдение принципов грудного вскармливания (очень важно, чтобы ребенок получил первые две-три капли молозива). Опыт передается врачам, акушеркам, неонатологам, медсестрам отдаленных районов Томской области. С 2014 года в нашем перинатальном центре функционирует симуляционный центр. Все сотрудники прошли в нем обучение.

Мы разбираем с профессорами Йельского университета серьезные случаи, слушаем их предложения. Это своего рода независимый аудит, который помогает нам взглянуть на свою работу по-другому.

**— Квалификация врачей нередко вызывает нарекания. В чем Вы видите проблемы в подготовке медицинских кадров?**

— Во-первых, наши студенты мало общаются с пациентами в период обучения, что частично связано с законом о пациенте. Во-вторых, у них мало самостоятельности в обучении. Даже если такая самостоятельность предоставляется, они предпочитают использовать ее для отдыха, чего не скажешь о зарубежных студентах, у которых высокая мотивация.

Очень важно наличие хорошей клинической базы. Конечно, время идет, меняются программы и методы обучения: внедрены визуализация (демонстрация видеоматериалов), отработка методик на роботизированных манекенах в симуляционных центрах, интерактивные семинары... Надеюсь, реформы в обучении позволят подготовить врачей хорошего уровня.

**— Ваша медицинская и общественная деятельность требует много времени. Остается ли досуг для любимых занятий?**

— Команда единомышленников, хорошо организованная работа коллектива позволяют выделить время для посещения бассейна, занятий на тренажере, отдыха на природе.

**— Что бы Вы хотели пожелать молодым специалистам, начинающим свой долгий путь в медицине?**

— Обязательно выучить иностранный язык, один как минимум. В любом возрасте учиться. Уметь работать в команде. И тогда все получится!

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

# Профилактика и лечение осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза



*Тотчиев Георгий Феликсович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»*

Одним из факторов, способствующих ухудшению репродуктивного здоровья женщины, несомненно, является высокий уровень инфекционно-воспалительной заболеваемости внутренних половых органов. Длительно текущие, нередко рецидивирующие воспалительные заболевания придатков матки остаются наиболее значимой причиной infertility, обусловленной, как правило, тазовыми перитонеальными спайками [2, 3] (рис. 1).

В настоящее время в гинекологической практике, ввиду высокой частоты трубно-перитонеального бесплодия, остается чрезвычайно актуальным изучение формирования спаечного процесса в малом тазу, а также возможности его профилактики и лечения [6]. Необходимо отметить, что в формировании тазовых перитонеальных спаек ключевую роль играют перенесенные оперативные вмешательства [7, 8] (рис. 2), причем широкое внедрение в практику эндовидеохирургических методов вопреки ожиданиям не уменьшило распространенность послеоперационных спаек.

С одной стороны, снизилась активизация процессов адгезиогенеза, традиционных для хирургической операции, однако, с другой стороны, были выявлены нежелательные последствия, сводящие к минимуму эффект восстановительной хирургии: напряженный карбоксиперитонеум и его патофизиологические следствия, образование зон коагуляционного некроза и интраоперационная ишемия органов малого таза, негативно влияющие на процессы репарации в ране.

Механизмы действия применяемых при спаечном процессе препаратов многообразны и направлены на обеспечение следующих основных процессов: уменьшение воспаления и экссудации из раны; отграничение поверхности раны, дающее временный эффект; предотвращение скопления фибрина в брюшной полости; снижение уровня фактора повреждения ткани при гипоксии; ингибирование фибробластной пролиферации.

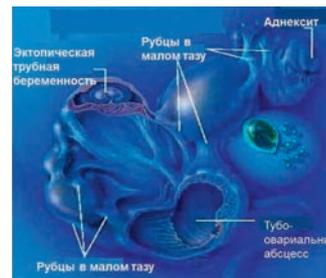
В течение последних 25 лет ведутся интенсивные разработки различных противоспаечных средств барьерного типа, действующих за счет трех механизмов: гидрофлотации, скольжения и механического разделения поверхностей. Учитывая тот факт, что длительность восстановления мезотелия после операции варьирует от 3 до 8 дней, требуется, чтобы барьеры находились на месте повреждения по меньшей мере в течение 3 дней.

В последние годы в литературе появились данные об использовании рассасывающего барьера Интерсид для предупреждения образования спаек. Многочисленные клинико-экспериментальные исследования показывают его высокую противоспаечную активность при различных видах оперативных вмешательств. В то же время адсорбция данного барьера

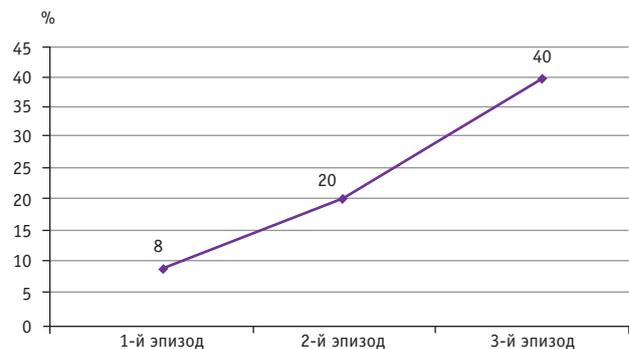
сопровождается инфильтрацией фагоцитарных клеток и реакцией воспаления. Помимо этого, эффект его значительно снижается из-за недостаточного гемостаза в ране.

Многолетний опыт применения для предупреждения спаек средств как эндогенной (фибринового клея, трансплантатов

Рис. 1. Последствия воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ)



Частота бесплодия в зависимости от числа эпизодов ВЗОМТ, %



Первый эпизод ВЗОМТ приводит к бесплодию у 8% женщин, 3-й эпизод — у 40% женщин

Рис. 2. Частота образования спаек

После оперативных вмешательств



до 100%!

После эпизодов воспалительного заболевания органов малого таза



до 40%!

из сальника, брюшины, фибриновой пленки), так и экзогенной природы (желатина, сетки из викрила, дексона и др.), оказался несостоятельным, так как необходимость нахождения их в брюшной полости способствовала усилению спайкообразования.

Для профилактики спайкообразования было предложено применение различных препаратов, в том числе стероидов, антикоагулянтов, фибринолизина, коллагена и т. д., однако ни один из них не был удостоен широкого практического применения.

Теоретически использование любого фибринолитика могло бы приводить к подавлению фибринолитической активности и задержке образования спаек. К сожалению, при практическом применении результаты не подтвердились, а введение урокиназы, стрептокиназы и фибринолизина не дало эффекта.

Ни одна из вышеназванных возможностей профилактики или уменьшения темпов спайкообразования в силу ряда причин не заняла ведущих позиций в практической медицине, не способствовала эффективному лечению спаечных процессов органов малого таза.

Перспективными для профилактики послеоперационного спаечного процесса в настоящее время считают этиотропные препараты, оказывающие системное воздействие на иммунитет и обладающие ферментативной активностью. Формирование адекватного ответа иммунной системы на операционную травму позволяет устранить ведущий фактор спайкообразования — хроническую воспалительную реакцию, а применение ферментов с пролонгированной активностью обеспечивает стойкий протеолитический эффект (рис. 3).

Описанные в литературе современные методы лечения трубной непроходимости, спровоцированной спаечным процессом, препаратом Лонгидаза представляются весьма интересными и перспективными. Данный препарат получен путем конъюгации гидролитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азосимера бромидом [4] (рис. 4).

Технология, разработанная авторами изобретения, позволила снизить побочные (аллергизирующие) свойства фермента, стабилизировав его при этом, за счет чего заметно повысилась устойчивость к ингибиторам, время активности в организме и термостабильность. Курс лечения Лонгидазой позволяет воздействовать на продуктивную фазу воспаления, подавляя ее, и вызывать обратное развитие фиброзных, рубцово-спаечных процессов [1, 5]. Кроме того, препарат повышает эффективность комплексной терапии хронических воспалительных процессов эндометрия [3] (рис. 5).

Таким образом, расширение за последние годы патогенетического поиска методов профилактики и воздействия на спаечный процесс привело к созданию лекарственных средств, воздействующих на иммунобиологическую реактивность организма. Накопленные в отечественной литературе сведения об эффективности и безопасности препарата Лонгидаза, созданного путем конъюгации фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, позволяют включить его в комплекс

Рис. 3. Запуск защитной реакции организма, направленной на изоляцию очага воспаления (рост соединительной ткани).

Примечание. ИЛ — интерлейкин, ТФР — трансформирующий фактор роста, ФНО — фактор некроза опухоли, ФРФ — фактор роста фибробластов

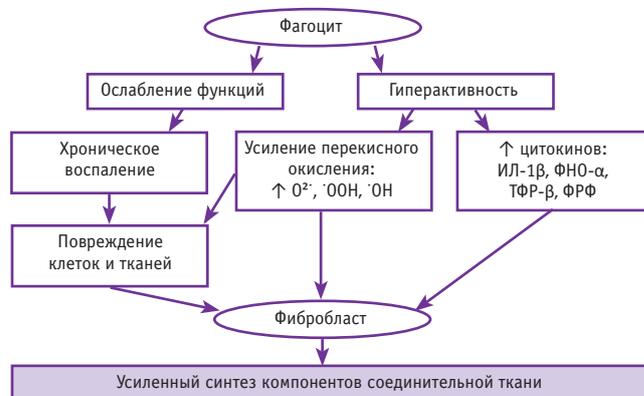


Рис. 4. Двойное действие препарата Лонгидаза

- |   |   |
|---|---|
| Устойчивость к денатурации и к действию ингибиторов | Подавление ключевого механизма формирования продуктивной фазы воспаления — одной из наиболее распространенных причин разрастания соединительной ткани |
| Сохранение структуры                                |   |
| Увеличение активности                               |   |
| Повышение времени циркуляции                        |   |
| Торможение реактивного роста соединительной ткани   |   |
| Обратное развитие фиброза                           | Подавление воспалительной реакции   |

Рис. 5. Показания к назначению препарата Лонгидаза

- **Спаечный процесс в малом тазу** (профилактика и лечение): при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, после гинекологических манипуляций, в т. ч. искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза (внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 3–5 дней, курс — 10–15 инъекций)
- **Внутриматочные синехии**
- **Трубно-перитонеальное бесплодие** (внутримышечно по 3000 МЕ общим курсом до 15 инъекций: первые 5 инъекций — 1 раз в 3 дня, далее — 1 раз в 5 дней)
- **Хронический эндометрит**



профилактических мероприятий, направленных на активацию иммунных пролиферирующих клеточных элементов путем воздействия на локально-воспалительный процесс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Л. А. Возможности ферментной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 19. С. 1162–1164.
2. Манухин И. Б., Колесов А. А., Бекмурзиева Л. К. Клиническая оценка применения иммуноферментной терапии в комплексной профилактике спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах // Cathedra. 2008. Т. 7. № 2. С. 70–73.
3. Назаренко Т. А., Дубницкий Л. В. Возможности энзимотерапии хронических эндометритов у пациенток репродуктивного возраста // Пробл. репродукции. 2007. № 6. С. 25–28.
4. Некрасов А. В., Пучкова Н. Г., Карапатадзе Н. Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы // Иммунология. 2006. Т. 27. № 2. С. 1–5.

5. Петрович Е. А., Колесов А. А., Манухин И. Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу // Иммунология. 2006. № 2. С. 124–126.
6. Смирнова Л. Е. Эффективность применения Лонгидазы в терапии спаечного процесса на фоне хронического воспаления внутренних половых органов // Фарматека. 2006. № 14. С. 67–71.
7. Brill A. I., Nezhat F., Nezhat C. H., Nezhat C. The incidence of adhesions after prior laparotomy: a laparoscopic appraisal // Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 85. N 2. P. 269–272.
8. Menzies D. Prospective adhesions: their treatment and relevance in clinical practice // Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1993. Vol. 75. N 3. P. 147–153. ■

# Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе

И. В. Курносенко<sup>1</sup>, В. Ф. Долгушина<sup>1</sup>, К. С. Спиридонова<sup>1</sup>, Г. Л. Горелик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск

**Цель исследования:** оценить частоту, нозологическую и этиологическую структуру инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у беременных с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе и сопоставить полученные результаты с данными бактериологического и патоморфологического исследований последов.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 150 беременных женщин. В основную группу вошли 90 беременных с ХЭ в анамнезе, в контрольную — 60 практически здоровых беременных безотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Все участницы основной группы получали лечение ХЭ на этапе прегравидарной подготовки. Во время беременности проводили бактериоскопическое, бактериологическое исследования, ПЦР-диагностику материала из заднего свода влагалища и цервикального канала, расширенную кольпоскопию; после родов — бактериологическое и морфологическое исследование последов.

**Результаты.** У 87,8% женщин с ХЭ в анамнезе, независимо от проводившихся прегравидарных мероприятий, были выявлены инфекции нижнего отдела генитального тракта. У 85,6% женщин основной группы наблюдали повышенную обсемененность микроорганизмами последов. Воспалительные изменения в последах имели место у 50,0% женщин с ХЭ в анамнезе, морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности — у 33,3%.

**Заключение.** Несмотря на прегравидарную подготовку, пациентки с ХЭ в анамнезе составляют группу высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения беременности.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, инфекционные заболевания гениталий у беременных, воспалительные изменения последов.

## Genital Infection in Pregnant Women with History of Chronic Endometritis

I. V. Kurnosenko<sup>1</sup>, V. F. Dolgushina<sup>1</sup>, K. S. Spiridonova<sup>1</sup>, G. L. Gorelik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk

**Study Objectives:** 1) To assess the frequency, nosological entities, and etiological factors of lower-genital-tract infections in pregnant women with a history of chronic endometritis (CE) and 2) to correlate these data with afterbirth bacteriology and pathology findings.

**Materials and Methods:** This was a prospective study in a group of 150 pregnant women. The main group included 90 pregnant women with a history of CE. The control group included 60 pregnant women with no history of obstetrical or gynecological disorders. In the main group, all women received treatment for CE as part of their pre-conception-care programs. During pregnancy, all women had colposcopy with acetic acid or Lugol's solution. In addition, bacterioscopy, bacteriologic examination and polymerase chain reaction (PCR) were performed on samples taken from the posterior fornix of the vagina and the cervical canal. Afterbirth bacteriology and morphology were carried out after delivery.

**Study Results:** Overall, 87.8% of women with a history of CE were diagnosed with lower-genital tract infections despite treatment provided before pregnancy. In 85.6% of women from the main group, afterbirth showed higher densities of microbial cells. Among women with a history of CE, inflammatory changes in afterbirths were seen in 50.0% and morphological changes indicative of chronic placental insufficiency in 33.3%.

**Conclusion:** Despite pre-conception care, patients with a history of CE are at high risk of obstetrical and perinatal complications. This should be kept in mind when developing management strategies for this group of pregnant women.

**Keywords:** chronic endometritis, reproductive-tract infections in pregnant women, inflammatory changes in afterbirths.

Многочисленные исследования последних десятилетий доказали, что инфекционные заболевания половых путей у женщин служат одной из ведущих причин целого ряда осложнений гестационного периода: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности (ПН), внутриутробной инфекции (ВУИ), следствием которых могут стать перинатальные потери [3, 6, 8, 10]. В связи с этим в настоящее время сохраняет свою актуальность проблема хронического эндометрита (ХЭ) у женщин, планирующих беременность [1]. Значительная вариабельность данных о частоте ХЭ связана с его малосимптомным течением и трудностями верификации диагноза, что в совокупности с отсут-

ствием четких критериев излечения создает определенные сложности в выборе прегравидарных мероприятий и наблюдении беременных с ХЭ в анамнезе [1, 2].

Во время беременности морфологическим эквивалентом эндометрита можно считать воспаление децидуальной оболочки матки [4, 5]. В современной отечественной литературе термин «внутриматочная инфекция» у беременных не обсуждается, в зарубежной, напротив, данный термин распространен и широко используется [7, 9, 10]. Но из-за отсутствия четких клинико-лабораторных критериев диагностика этого состояния во время беременности, а следовательно, и тактика ведения вызывают много разногласий [2, 7, 9, 10]. Нередко диагноз ставится уже ретроспективно — на основа-

**Горелик Григорий Леонидович** — к. м. н., врач-патологоанатом МБУЗ ГКБ № 8. 454084, г. Челябинск, ул. Горького, д. 28. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Долгушина Валентина Федоровна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Курносенко Илона Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: Kurnosenko\_ilona@mail.ru

**Спиридонова Ксения Станиславовна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: rpporport83@mail.ru

нии морфологического исследования последов у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами [9, 10].

По данным литературы, претерпела изменения и этиология воспалительных процессов эндометрия [2, 3, 6, 8]. Большое разнообразие существующих микробных ассоциаций, а также сложности их выявления в эндометрии во время беременности представляют собой нерешенную проблему при выборе лечебных мероприятий. В то время как сравнительный анализ микробиотопов цервикального канала и эндометрия у женщин с ХЭ вне беременности выявил в 75–97% случаев их идентичность [6], аналогичные данные у беременных женщин остаются малоизученными.

**Цель исследования:** оценить частоту, нозологическую и этиологическую структуру инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у беременных с ХЭ в анамнезе и сопоставить полученные результаты с данными бактериологического и патоморфологического исследований последов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе родильного дома МБУЗ ГКБ № 8 г. Челябинска в период 2011–2013 гг. В исследовании участвовали 97 беременных женщин с ХЭ в анамнезе. Всем женщинам проводили прегравидарную подготовку. Для достижения поставленной цели дальнейший отбор пациенток выполняли в соответствии с критериями включения и исключения.

**Критерии включения:** морфологически подтвержденный диагноз ХЭ до беременности и согласие женщины на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- ранние репродуктивные потери (до 12 недель) — у 7 из 97 обследованных женщин (7,2%);
- тяжелые экстрагенитальные заболевания;
- острые инфекционные заболевания во время беременности.

Таким образом были сформированы две группы женщин. В основную группу вошли 90 беременных с ХЭ в анамнезе, у которых беременность не прервалась в I триместре, в контрольную — 60 беременных женщин без отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза.

Всем участницам проводили микробиологическое обследование. Для определения количественного и качественного состава микрофлоры половых путей пациенткам выполняли бактериоскопическое исследование материала из заднего свода влагалища и цервикального канала, а также бактериологический посев на микрофлору с количественным определением условно-патогенной флоры, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (значимая концентрация составляла  $10^4$  КОЕ/мл). Для выявления хламидий и *M. genitalium* применяли метод ПЦР. Наряду с микробиологическим исследованием всем беременным производили расширенную кольпоскопию. Последы подвергали бактериологическому и морфологическому исследованиям (для проведения обзорной световой микроскопии гистологические срезы плацент окрашивали гематоксилином и эозином).

Диагноз бактериального вагиноза основывали на клинической картине (характерные патологические выделения при отсутствии воспалительного процесса), на данных микроскопии (нормальное количество лейкоцитов, наличие «ключевых клеток») и бактериологического исследования (колонизация преимущественно облигатно-анаэробными бактериями).

Диагноз дисбиоза влагалища ставили при обнаружении в бактериологическом посеве из влагалища и/или нижней трети цервикального канала патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в титре  $> 10^4$  КОЕ/мл и отсутствии клинико-лабораторных критериев воспалительного процесса. Для постановки диагноза цервицита и вагинита обязательным условием было наличие клинико-лабораторных проявлений инфекционно-воспалительного процесса.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с принципами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе нормальный микробиоценоз половых путей на протяжении всей беременности был выявлен только у 12,2% женщин, тогда как в контрольной — у 70,0% ( $p < 0,05$ ).

Инфекционные заболевания нижнего отдела генитального тракта в основной группе обнаружены у 87,8%, в контрольной группе — у 30,0% беременных ( $p < 0,05$ ).

Среди инфекций нижнего отдела генитального тракта были выявлены бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища, вагинит, цервицит. Все формы имели свои клинико-лабораторные характеристики.

В обеих группах имели место сочетания разных форм инфекционных поражений половых путей.

Бактериальный вагиноз чаще встречался в основной группе: у 16,7% женщин против 8,3% в контроле. Дисбиоз влагалища обнаружили в основной группе у 8,9%, в контрольной — у 6,7% пациенток. Вагинит в основной группе был диагностирован у 35,5%, в контрольной — у 11,7% женщин ( $p < 0,05$ ). Бактериальный вагиноз и вагинит в группе беременных с ХЭ в анамнезе в 100% наблюдений сочетались с цервицитом.

Цервициты в основной группе выявили у 78,9%, в контрольной — у 8,3% пациенток ( $p < 0,05$ ). При этом в основной группе у 16,7% женщин цервициты были хламидийной, у 22,2% — микоплазменной этиологии, у 40,0% пациенток этиологически значимыми являлись условно-патогенные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выявляли *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*. В 26,7% наблюдений в основной группе цервициты имели изолированный характер, что было статистически значимо чаще, чем в контрольной (2 случая, 3,3%) ( $p < 0,05$ ). Сочетание цервицита с вагинитом в группе женщин с ХЭ в анамнезе также фиксировали чаще (35,5%), чем в контроле (5,0%), а сочетание цервицита с бактериальным вагинозом было выявлено только в основной группе (у 16,7% женщин).

При бактериологическом исследовании последов женщин основной группы условно-патогенные микроорганизмы в титрах, превышавших пороговые, были найдены у 85,6%, тогда как в контрольной группе — у 21,7% пациенток ( $p < 0,05$ ). Чаще всего высевали *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*.

Морфологическое исследование последов показало воспалительные изменения в них у 50,0% женщин основной и у 15,0% участниц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При этом в основной группе сочетание базального децидуита с виллузитом и интервиллузитом имело место у 8,9% женщин; паритетальный децидуит наблюдался у 26,7%, хориодецидуит — у 4,4%; сочетание мембранита, плацентарного хориоам-

нионита и фуникулита выявлено у 2,2%, базального и париетального децидуитов — у 24,5%, базального и париетального децидуитов с виллузитом — у 20,0%, базального и париетального децидуитов, виллузита и фуникулита — у 2,2%, базального децидуита и мембранита — у 6,7%, базального децидуита, виллузита и мембранита (плацентит) — у 4,4% женщин. В контрольной группе в 33,3% наблюдений выявляли базальный децидуит, в 66,7% случаев — париетальный децидуит.

Морфологические признаки хронической ПН обнаружены у каждой третьей пациентки (33,3%) основной и у каждой шестой женщины (16,7%) контрольной группы ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе во всех случаях имела место ее компенсированная форма, тогда как в основной группе компенсированная форма была зафиксирована в 21,1% наблюдений, субкомпенсированная — в 11,1% и декомпенсированная — в 1,1% случаев.

В основной группе роды закончились преждевременно у 8,9% женщин, в контрольной группе все роды были своевременными. При сравнении результатов морфологического исследования последов у женщин основной группы с преждевременными и своевременными родами было установлено, что при преждевременных родах в 100% случаев имели место воспалительные изменения в последе. При этом у 25,0% женщин зафиксировано сочетание базального и париетального децидуитов с виллузитом, у 12,5% — базального и париетального децидуитов, виллузита и фуникулита, у 37,5% — базального децидуита и мембранита, у 25,0% — базального децидуита, виллузита и мембранита (плацентит).

В основной группе зафиксировали 5,6% случаев ВУИ доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде, в контрольной группе не одного такого наблюдения не было. При морфологическом исследовании последов матерей новорожденных с ВУИ в 4 из 5 случаев (80,0%) выявили воспалительные изменения: у одной женщины (20,0%) — сочетание мембранита, плацентарного хориоамнионита и фуникулита, у 3 (60,0%) — париетальный децидуит. У одной пациентки (20,0%) при отсутствии воспалительных измене-

ний зарегистрирована повышенная обсемененность плодных оболочек.

В основной группе имел место один случай мертворождения, в контрольной группе не было ни одного случая перинатальной смерти. При морфологическом исследовании последа выявлено сочетание продуктивного виллузита, серозного базального и париетального децидуитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, независимо от прегравидарных мероприятий, у 87,8% женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) в анамнезе во время беременности выявляются инфекции нижнего отдела генитального тракта.

Среди инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин с ХЭ в анамнезе чаще регистрируются воспалительные заболевания шейки матки (78,9%), при этом у 35,5% женщин имеет место сочетание цервицита с вагинитом и у 16,7% — с бактериальным вагинозом. Дисбиоз влагалища выявляется у 8,9% пациенток с ХЭ в анамнезе.

Согласно результатам исследования, у 85,6% участниц основной группы наблюдается патологическая обсемененность условно-патогенными микроорганизмами последов. Лидируют по частоте встречаемости *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*.

Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности (ПН) верифицируются у 33,3% пациенток с ХЭ в анамнезе, воспалительные изменения в последах — у 50,0% пациенток с ХЭ в анамнезе, что достоверно чаще, чем в контрольной группе. При этом воспалительные изменения в последах были обнаружены нами у всех женщин основной группы с преждевременными родами и мертворождением.

Таким образом, даже несмотря на прегравидарную подготовку, у женщин с ХЭ в анамнезе сохраняется высокий риск возникновения или обострения генитальной инфекции во время беременности, развития хронической ПН инфекционного генеза, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения таких беременных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойчук Н. В. Особенности прегравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008. 25 с.
2. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 1–172.
3. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011. 688 с.
4. Рачкова О. В. Патоморфология эндометрия и плаценты при невынашивании беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2012. 21 с.
5. Самохин П. А., Цветкова Ю. В. Пренатальная патология. Учебное пособие для слушателей послевузовского и до-

полнительного профессионального образования. Челябинск: изд-во ЧГМА, 2010. С. 1–1604.

6. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 1–64.
7. Agrawal V., Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 17. N 1. P. 12–19.
8. Romero R., Espinoza J., Gonçaves L. F., Kusanovic J. P. et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // *Semin. Reprod. Med.* 2007. Vol. 25. N 1. P. 21–39.
9. Sheinera E., Levy A. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod.* 2005. Vol. 118. N 10. P. 61–65.
10. Ugwumadu A. Chorioamnionitis and mid-trimester pregnancy loss // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010. Vol. 70. N 4. P. 281–285. 

Библиографическая ссылка:

Курносенко И. В., Долгушина В. Ф., Спиридонова К. С., Горелик Г. Л. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 40–42.

# Эффективность atosiban в лечении угрозы преждевременных родов

О. Ф. Серова<sup>1,2</sup>, Л. В. Седая<sup>1,2</sup>, И. В. Чернигова<sup>1</sup>, А. В. Бардачова<sup>1</sup>, Н. В. Шутикова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский областной перинатальный центр, г. Балашиха

<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, г. Москва

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности и безопасности применения atosiban и гексопренилина при лечении угрозы преждевременных родов в сроке гестации 24–33 недели.

**Дизайн:** проспективное сравнительное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 76 беременных старше 18 лет: 38 женщин, у которых для токолиза применяли atosiban, и 38 беременных, получавших в качестве токолитика гексопренилин. Для оценки эффективности сравниваемых препаратов брали периоды «48 часов» и «7 суток». Безопасность лечения определяли по частоте побочных эффектов, возникавших при проведении токолиза.

**Результаты.** В сроках 24–27 недель гестации при применении atosiban частота достижения токолитического эффекта в течение 48 часов и 7 суток была в 1,6 раза выше, чем при использовании гексопренилина. В сроках 28–33 недели гестации 48-часовой токолитический эффект atosiban наблюдался в 1,8 раза чаще, а в течение 7 суток — в 2,1 раза чаще. Вместе с тем показано, что в сравнении с гексопренилином atosiban имеет лучший профиль безопасности.

**Заключение.** Atosiban является более действенным средством токолитической терапии, чем гексопренилин, и может эффективно подавлять сократительную деятельность матки у пациенток старше 18 лет при сроках беременности от 24 до 33 недель.

**Ключевые слова:** atosiban, гексопренилин, токолиз, преждевременные роды.

## Efficacy of Atosiban in Managing Preterm-Labor Risk

O. F. Serova<sup>1,2</sup>, L. V. Sedaya<sup>1,2</sup>, I. V. Chernigova<sup>1</sup>, A. V. Bardachova<sup>1</sup>, N. V. Shutikova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha

<sup>2</sup> A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

**Study Objective:** To compare the efficacy and safety of atosiban and hexoprenaline in managing preterm-labor risk during weeks 24–33 of gestation.

**Study Design:** This was a prospective, comparative, controlled study.

**Materials and Methods:** The study included 76 pregnant women older than 18. Thirty-eight of them were given atosiban to slow labor, and 38 women received hexoprenaline as a tocolytic drug. The efficacy of these therapies was assessed over 48-hour and 7-day periods. Treatment safety was assessed by studying the rates of side effects occurring during tocolytic treatment.

**Study Results:** With the administration of atosiban during weeks 24–27 of gestation, the rate that labor slowed within 48 hours and within 7 days was 1.6-fold higher compared to that seen with hexoprenaline. During weeks 28–33 of gestation, the efficacy of atosiban as a tocolytic agent was 1.8-fold higher over a 48-hour period and 2.1-fold higher over a 7-day period. The study also showed that atosiban had a better safety profile than hexoprenaline.

**Conclusion:** Atosiban is a more effective tocolytic agent than hexoprenaline. During weeks 24–33 of gestation, it can effectively suppress contractions in patients older than 18.

**Keywords:** atosiban, hexoprenaline, labor suppression, preterm labor.

В настоящее время не вызывают сомнений приоритетность и значимость для акушерства проблем, связанных с преждевременными родами [2]. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на повышение эффективности лечения угрозы преждевременных родов, их частота в различных странах колеблется в пределах 5–15% [2, 6]. В России этот показатель составляет в среднем 7%, причем 1–2% преждевременных родов происходят в срок до 28 недель [3].

По данным литературы, на долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти

и 50% неврологических нарушений, а заболеваемость среди недоношенных детей в 3,4 раза выше, чем среди доношенных [4]. В течение двух лет после выписки из отделения патологии новорожденных 2–5% детей умирают от причин, связанных с недоношенностью. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных родах [2, 8]. Все это диктует необходимость своевременной диагностики преждевременных родов и поиска оптимальных способов лечения [2].

По рекомендации ВОЗ, преждевременные роды подразделяют по срокам гестации на очень ранние (22–27 недель),

**Бардачова Анна Викторовна** — к. м. н., заведующая акушерским отделением патологии беременности ГБУЗ МО «МОПЦ». 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: torc02@mail.ru

**Седая Людмила Владимировна** — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ МО «МОПЦ»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: gorda65@mail.ru

**Серова Ольга Федоровна** — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «МОПЦ»; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: olga-serova@yandex.ru

**Чернигова Ирина Владимировна** — к. м. н., заведующая акушерским физиологическим отделением ГБУЗ МО «МОПЦ». 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: torc02@mail.ru

**Шутикова Наталья Вячеславовна** — к. м. н., заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ МО «МОПЦ»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: shutikovavn@yandex.ru

ранние (28–33 недели) и собственно преждевременные роды (34–37 недель). Такое разделение обусловлено тем, что их этиология, особенности ведения и исходы на данных этапах беременности различны. Так, в сроке 22–27 недель основными причинами преждевременных родов являются инфекция и истмико-цервикальная недостаточность, а в сроке 28–33 недель — внутриутробная инфекция, экстрагенитальные заболевания матери, стресс [2, 3, 5].

В настоящее время для предупреждения преждевременных родов чаще всего используют препараты, подавляющие сократительную деятельность матки, —  $\beta_2$ -адреномиметики. Они применяются в виде монотерапии или в комбинации с препаратами прогестерона. Однако из-за неспецифичности действия их прием нередко приводит к развитию побочных эффектов у беременной женщины: тахикардии, тремора, тошноты, головной боли, боли в груди, гипергликемии, гипокалиемии. Нежелательные эффекты у плода не описаны [2].

Особого внимания заслуживают исследования, посвященные использованию при лечении угрозы преждевременных родов нового препарата атозибан — селективного антагониста рецепторов окситоцина. Он обладает специфической тропностью к рецепторам миометрия и уменьшает частоту его сокращений без неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы [7].

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности и безопасности атозибана и  $\beta$ -адреномиметика гексопреналина при лечении угрозы преждевременных родов в сроке гестации 24–33 недели.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное контролируемое исследование проводили в 2014 г. в ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр». Из зарегистрированных за исследуемый период 6422 родов 541 (8,4%) были преждевременными, в том числе в 62 случаях в сроке беременности менее 28 недель, что составило 11,5% от всех преждевременных родов и 0,9% от общего количества родов.

В исследовании приняли участие 76 пациенток, которых стратифицировали на две сопоставимые группы: *I группа* — 38 беременных женщин, у которых для токолиза использовали атозибан; *II группа* — 38 беременных, которые в качестве токолитика получали гексопреналин.

Исследуемые лекарственные препараты прошли клинические испытания и разрешены к применению у беременных для лечения угрозы преждевременных родов на территории Российской Федерации [1].

**Критерии включения в исследование:** срок гестации 24–33 недели, возраст старше 18 лет, добровольное согласие на проведение токолитической терапии. Ни одна женщина не была исключена из исследования.

Возраст участниц — от 22 до 45 лет. Медианы среднего возраста пациенток выделенных групп не имели статистически значимых различий: в *I группе* — 32,5 года, во *II группе* — 33,1 года ( $p > 0,05$ ).

Массо-ростовые показатели пациенток двух групп также существенно не различались: медиана ИМТ в *I группе* составила 24,8 кг/м<sup>2</sup>, во второй — 24,5 кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

Табакокурение (фактор риска преждевременных родов) было отмечено у 17,9% женщин *I группы* и у 16,6% *II группы* ( $p > 0,05$ ).

Экстрагенитальные заболевания отмечены у 41,6% участниц *I группы* и у 39,8% во *II группе* ( $p > 0,05$ ). Среди них наи-

более часто встречались болезни мочевыделительной системы (45,2% и 43,2% соответственно), органов дыхания (32,7% и 33,0% соответственно) и системы кровообращения (10,8% и 12,0% соответственно).

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток обеих групп первое место занимали хронические воспалительные заболевания органов малого таза (56,0% и 59,5% соответственно,  $p > 0,05$ ). Инфекция половых путей сопровождала беременность у 72,3% участниц *I группы* и 68,1% *II группы* ( $p > 0,05$ ). Основные возбудители: *Candida albicans* (51,0% и 52,4% соответственно), *Ureaplasma urealyticum* (43,3% и 44,6% соответственно), *Gardnerella vaginalis* (40,0% и 38,9% соответственно), *Chlamydia trachomatis* (30,0% и 32,6% соответственно). Следует отметить, что у большинства пациенток обеих групп в анамнезе были репродуктивные потери (52,2% и 49,9% соответственно,  $p > 0,05$ ), что следует рассматривать как значимый фактор угрозы преждевременных родов [2, 5].

Диагноз угрозы преждевременных родов ставили на основании наличия регулярных сокращений матки продолжительностью не менее 20–30 секунд и частотой не менее четырех раз в течение 30 минут, а также структурных изменений шейки матки (длина шейки матки менее 25 мм по данным УЗИ) [3].

Решение о проведении токолитической терапии принимал консилиум врачей акушеров-гинекологов и неонатологов с учетом согласия самой пациентки.

Эффективность токолитической терапии оценивали по динамике маточных сокращений и состоянию шейки матки.

Токолиз атозибаном в соответствии с инструкцией проводили в три последовательных этапа [3, 5]:

- первый этап — в/в болюсно один флакон 0,9 мл препарата без разведения в течение 1 минуты (начальная доза — 6,75 мг);
- второй этап — инфузионно на инфузомате в дозе 300 мкг/мин (скорость введения — 24 мл/ч) в течение 3 часов;
- третий этап — продолжительная инфузия в дозе 100 мкг/мин (скорость введения — 8 мл/ч) в течение 45 часов.

Максимальная курсовая доза атозибана не превышала 330 мг.

Токолиз гексопреналином в соответствии с инструкцией выполняли в следующем режиме:

- в/в болюсно 10 мкг препарата, разведенных в 10 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия, в течение 5–10 минут;
- дальнейшая инфузия 0,3 мкг/мин до 48 часов.

Общая суточная доза гексопреналина составила 430 мкг.

Пролонгирование беременности на 48 часов дает возможность провести профилактику дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами, поэтому для сравнительной оценки эффективности препаратов были взяты периоды «48 часов» как минимальный показатель эффективности токолитической терапии и «7 суток» [6, 9].

Безопасность препаратов определяли по частоте побочных эффектов, возникавших при проведении токолиза.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением стандартных пакетов программ статистического анализа SPSS 17.0. Применяли методы описательной и аналитической статистики: вычисляли средние и относительные значения числовых показа-

телей, стандартную ошибку, критерий Стьюдента, критерий Колмогорова — Смирнова, отношение шансов. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Данные, полученные при сравнительной оценке эффективности токолитической терапии атозибаном и гексопреналином, представлены в *таблице 1*.

Полученные результаты свидетельствуют, что по токолитическому эффекту атозибан превосходит гексопреналин (отношение шансов — 16,1; 95%-й ДИ = 15,7–16,5). Согласно данным литературы, атозибан может оказывать противотревожное действие. Он ингибирует синтез иммуносупрессорных цитотоксинов, что опосредованно способствует уменьшению маточных сокращений [5].

Нами проведен анализ токолитического эффекта атозибана и гексопреналина в зависимости от срока гестации: в 24–27 недель и 28–33 недели. Для этого пациентки обеих групп были стратифицированы на подгруппы Ia, IIa и Ib, IIb соответственно.

Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, в сроках 24–27 недель гестации частота достижения токолитического эффекта в течение 48 часов и через 7 суток в группе женщин, леченных атозибаном, в 1,8 раза превышала таковую в группе леченных гексопреналином.

В сроках гестации 28–33 недели 48-часовой токолитический эффект при использовании атозибана наблюдали в 1,6 раза чаще, чем при применении гексопреналина, эффект в течение 7 суток — в 1,9 раза чаще.

В целом эффективность терапии в сроке 28–33 недели гестации была выше, чем в 24–27 недель (эффективность «48 часов»: 100,0% и 86,7% соответственно при токолизе атозибаном и 61,9% и 47,1% соответственно при токолизе

гексопреналином; эффективность «7 суток»: те же значения при применении атозибана и 52,4% и 47,1% соответственно при использовании гексопреналина), что, возможно, обусловлено разными причинами преждевременных родов в этих сроках.

Согласно полученным данным, атозибан имеет лучший профиль безопасности, чем гексопреналин (*рис. 1*). Минимальные нежелательные эффекты атозибана позволяют применять его у пациенток с различными экстрагенитальными заболеваниями.

Следует отметить, что токолиз атозибаном позволил снизить продолжительность ИВЛ у недоношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во II группе продолжительность ИВЛ у новорожденных составила 41,7% от общей длительно-

**Рис. 1. Основные нежелательные явления при применении атозибана и гексопреналина, %.**

\*  $P < 0,05$



Таблица 1

**Эффективность токолитической терапии атозибаном и гексопреналином**

Группы сравнения	Эффективность «48 часов»		Эффективность «7 суток»	
	абс.	%	абс.	%
I — леченные атозибаном (n = 38)	36	94,7*	36	94,7*
II — леченные гексопреналином (n = 38)	22	57,9	20	52,6

\* Различия со II группой статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Эффективность токолитической терапии атозибаном и гексопреналином в зависимости от срока гестации**

Подгруппы	Эффективность «48 часов»		Эффективность «7 суток»	
	абс.	%	абс.	%
Ia (n = 15)	13	86,7*	13	86,7*
IIa (n = 17)	8	47,1	8	47,1
Ib (n = 23)	23	100,0**	23	100,0**
IIb (n = 21)	13	61,9	11	52,4

\* Различия между подгруппами Ia и IIa статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия между подгруппами Ib и IIb статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Примечание. Подгруппа Ia — леченные атозибаном в сроке беременности 24–27 недель; IIa — леченные гексопреналином в сроке 24–27 недель; Ib — леченные атозибаном в сроке 28–33 недели; IIb — леченные гексопреналином в сроке 28–33 недели.

сти лечения, а в I группе — 33,6%, что способствовало улучшению перинатальных исходов. Данные представлены на рисунке 2.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение препарата атозибан в качестве токолитика позволяет максимально пролонгировать беременность, снизить частоту нежелательных эффектов, сократить сроки лечения недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

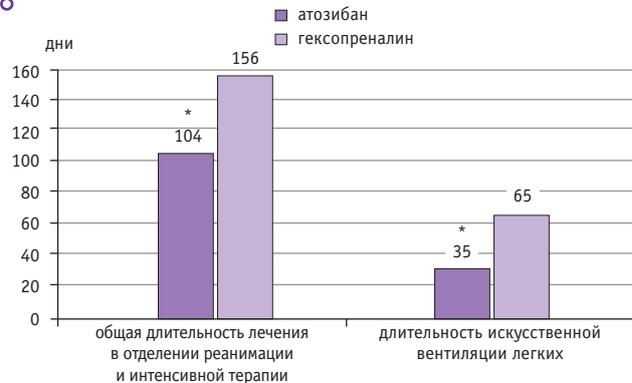
Атозибан — более эффективное средство токолитической терапии, чем гексопреналин.

Его применение фактически не сопровождается нежелательными эффектами со стороны матери, такими как тахикардия, тремор, тошнота, головная боль, боль в груди, гипергликемия, гипокалиемия, что расширяет возможности использования атозибана у беременных с экстрагенитальными заболеваниями.

Применение зарегистрированного в России современного токолитического препарата атозибан у пациенток с угрозой преждевременных родов позволяет завершить профилакти-

Рис. 2. Длительность искусственной вентиляции легких и общая длительность лечения недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии, дни.

\*  $P < 0,05$



ку респираторного дистресс-синдрома плода и способствует улучшению перинатальных исходов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. М.: Медицина, 2013. 3576 с.
2. Серова О. Ф., Чернигова И. В., Данилова Е. В., Еременко Е. Е. и др. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов // *Мать и дитя в Кузбасе*. 2014. № 3 (58). С. 22–26.
3. Сидельникова В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 3. С. 43–47.
4. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 447 с.
5. Чотчаева А. И. Профилактика осложнений беременности во втором триместре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
6. Шалина Р. И., Плеханова Е. Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6. № 1. С. 33–40.
7. Khamoshina M. B., Sagaydachnaya S. V., Novickaya E. V., Chotchaeva A. I. The experience of use of unloading obstetric pessary for correction of isthmico-cervical deficiency in women from the group of the high risk of the miscarriages (abstr. 129) // *Reproductive BioMedicine Online (Abstr. of the 5<sup>th</sup> Congress of the World Association of Reproductive Medicine)*. Oct. 2010. Vol. 20. Suppl. 3. S. 55. URL: [www.rbmonline.com](http://www.rbmonline.com) (дата обращения — 07.05.2015).
8. Nissel H., Wolff K. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta adrenergic agonist in treatment of preterm labour // *BJOG*. 2003. Vol. 110. N 1. P. 89.
9. Papatsonis D., Flenady V., Cole S., Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. N 4: D004452 DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub.2 ■

Библиографическая ссылка:

Серова О. Ф., Седая Л. В., Чернигова И. В., Бардачова А. В. и др. Эффективность атозибана в лечении угрозы преждевременных родов // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 43–47.

# Показатели оксидативного стресса в периперационном периоде кесарева сечения

В. А. Бурлев<sup>1</sup>, А. В. Бурлев<sup>2</sup>, Н. А. Ильясова<sup>1</sup>, Е. М. Шифман<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Родильный дом № 11 Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Цель исследования:** оценить состояние про- и антиоксидательной активности у беременных на системном уровне в периперационном периоде плановой операции кесарева сечения при регионарной (комбинированной спинально-эпидуральной) и общей анестезии.

**Дизайн:** обсервационное аналитическое исследование типа «случай — контроль».

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 62 беременные женщины, родоразрешенные путем операции кесарева сечения. У пациенток определяли показатели оксидативного стресса: содержание супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, редуцированного глутатиона, активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, а также общую антиоксидательную активность.

**Результаты.** Показано различное влияние регионарной и общей анестезии на оксидативный стресс в интра- и раннем послеоперационном периоде кесарева сечения.

**Заключение.** Выделение критических этапов в периперационном периоде позволяет своевременно выявлять их отрицательную динамику и тем самым прогнозировать осложнения.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, периперационный период, кесарево сечение.

## Cesarean Section: Oxidative-Stress Parameters in Perioperative Period

V. A. Burlev<sup>1</sup>, A. V. Burlev<sup>2</sup>, N. A. Ilyasova<sup>1</sup>, E. M. Shifman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Maternity Hospital No. 11, Moscow Department of Healthcare

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Study Objective:** To assess systemic pro-oxidative and anti-oxidative activity in the perioperative period in pregnant women who had an elective cesarean section under regional anesthesia (combined spinal and epidural anesthesia) or general anesthesia.

**Study Design:** This was an observational, analytical, case-control study.

**Materials and Methods:** We observed 62 pregnant women who gave birth by cesarean section. The following oxidative-stress parameters were measured: levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, reduced glutathione, and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), and total antioxidant activity.

**Study Results:** The study showed that regional and general anesthesia provided for cesarean section have different impact on oxidative stress in the intraoperative and immediate postoperative periods.

**Conclusion:** Identifying critical phases in the perioperative period helps timely detect negative changes and, through this, predict possible complications.

**Keywords:** oxidative stress, perioperative period, cesarean section.

Окислительная теория повреждения тканей гласит, что патогенез основных патологических состояний связан с прогрессивным накоплением в организме активных форм кислорода (АФК) [11]. В свою очередь, образование свободных радикалов вызывает физиологическую дисфункцию — необратимое клеточное повреждение [13]. Эта теория повреждения тканей постулирует положительный механизм обратной связи, когда свободные радикалы, образованные митохондриями, изменяют транспортную цепь электронов, вызывая их повреждения и дальнейшее накопление АФК [7]. Известно, что митохондрии являются основным источником образования свободных радикалов [20].

Молекулярный кислород не вступает в неконтролируемые химические реакции внутри организма. Его активация осуществляется ферментативными системами, а именно фер-

ментами метаболизма кислорода: оксидазами и оксигеназами. В каталитических центрах этих ферментов кислород включается в конечные соединения, не выделяясь в среду и не взаимодействуя с органическими макромолекулами клеток [19].

Окислительный, или оксидативный, стресс — состояние, характеризующееся повышенными уровнями внутриклеточных АФК. АФК включают супероксидный радикал ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильные (свободные) радикалы ( $O^-$ ), синглетные формы кислорода ( $^1O_2$ ), ионы  $HO_2^-$ . Все эти вещества способны к реакциям, приводящим к разрушению ДНК, белков и липидов [20]. При физиологических условиях АФК нивелируются в клетках воздействием супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатиона [16].

Низкие уровни внутриклеточных АФК были идентифицированы как регуляторы сигналов транскрипционных процес-

**Бурлев Алексей Владимирович** — врач операционно-анестезиологического отделения ГБУЗ «РД № 11» ДЗМ. 127549, г. Москва, ул. Костромская, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Бурлев Владимир Алексеевич** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4. E-mail: vbourlev@mail.ru

**Ильясова Наталья Александровна** — научный сотрудник ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Шифман Ефим Муневич** — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФGAOУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: redaktor@rusmg.ru

сов, изменяющиеся в зависимости от деления клеток или их гибели. Высокие дозы АФК приводят к разобщению этих процессов [6]. Оксидативный стресс активизирует многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, такие как Akt, NFkB, p53, Jak/Stat и MAPK, приводя к генетическим повреждениям или апоптозу. Экспрессия Bcl-2 аннулирует активацию свободнорадикальных реакций, вызывая апоптоз [5].

Общая (ОА) и регионарная анестезия (РА) может оказывать воздействие на метаболизм кислорода за счет афферентных, соматических и вегетативных нервных стимулов с места повреждения и за счет изменения состава дыхательной смеси. Особое значение имеют и химические вещества, используемые для анестезии. Они способны вызывать как местную, так и общую реакцию организма, сопровождающуюся увеличением содержания АФК и снижением антиоксидантной активности [17].

Повреждающий эффект АФК может затрагивать различные органы и влиять на каскад внутриклеточных и внеклеточных сигналов, воздействуя на состояние ангиогенно-воспалительного стресса, послеоперационную боль и процессы репарации после хирургического вмешательства [15].

В 2003 г. нами была разработана интегральная гемодинамическая номограмма с добавлением показателей транспорта кислорода и ПОЛ. Это была одна из первых попыток оценить в режиме реального времени развитие оксидативного стресса у беременных в условиях ОА при операции кесарева сечения [4].

В настоящее время роль оксидативного стресса у беременных в периоперационном периоде в литературе отражена недостаточно.

**Цель исследования:** оценить состояние про- и антиоксидантной активности у беременных женщин на системном уровне в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения при РА (комбинированной спинально-эпидуральной анестезии) и ОА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 62 беременные женщины в возрасте от 21 года до 37 лет (в среднем —  $30,9 \pm 6,2$  года), родоразрешенные путем операции кесарева сечения. Исследование проводили в 2012–2014 гг. на базе отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова». Пациенток разделили на две группы. В *первую группу* были включены 33 женщины, выбором обезболивания у которых при абдоминальном родоразрешении послужила ОА. Их средний возраст составил  $29,6 \pm 5,8$  года, средний срок гестации —  $38,06 \pm 1,74$  недели. Во *вторую группу* (группу РА) вошли 29 беременных, прооперированных под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией (средний возраст составил  $31,1 \pm 6,2$  года, средний срок гестации —  $39,01 \pm 1,52$  недели). Паритет родов, возраст, сроки гестации и ростовесовые показатели участниц групп исследования не имели статистически значимых различий.

Все участницы дали письменное информированное согласие на проведение анестезии. ОА и РА выполняли, как описано нами ранее [1, 2].

**Про- и антиоксидантный статус.** Образцы крови забирали непосредственно после помещения пациентки на операционный стол ( $T_1$ ), сразу после ушивания операционной раны ( $T_2$ ), через 12 часов ( $T_3$ ) и 24 часа ( $T_4$ ) после взятия первого образца. Для измерения концентрации редуцированного глутатиона (РГ) использовали эритроцитарную массу.

Определение уровня глутатионпероксидазы (ГП) проводили в цельной крови. Плазму, эритроцитарную массу и лизаты эритроцитов сохраняли при  $-70$  °С.

Для определения уровней СОД (МЕ/г Hb), ГП (МЕ/г Hb), РГ (ммоль/л), активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап) (мкмоль/л), а также общей антиоксидантной активности (ОАА) (ммоль/л) использовали стандартизованные реагенты. Концентрации СОД и ГП, ОАА измеряли с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Северная Ирландия), уровень РГ — с применением наборов фирмы Oxis (США). Содержание ТБК-ап определяли с использованием реагентов фирмы «Агат» (Россия). Постановку реакций и учет результатов проводили профессор В. А. Бурлев и Н. А. Ильясова.

**Статистический анализ.** Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы IBM SPSS Statistics 20. Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Применяли парный или непарный t-тест или ANOVA, критерий Вилкоксона, U-критерий Манна — Уитни или тест Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операции в группах ОА и РА составила  $53,08 \pm 14,44$  и  $51,08 \pm 15,32$  минуты соответственно ( $p > 0,05$ ). Суммарная кровопотеря, измеренная гравиметрическим методом, —  $696,6 \pm 182,73$  мл в группе ОА и  $667,6 \pm 198,79$  мл в группе РА ( $p > 0,05$ ). Состояние новорожденных по шкале Апгар в группах ОА и РА: на первой минуте —  $7,7 \pm 0,92$  и  $7,6 \pm 0,94$  балла соответственно ( $p > 0,05$ ), на пятой минуте —  $8,6 \pm 0,67$  и  $8,4 \pm 0,72$  балла соответственно ( $p > 0,05$ ).

Женщины, прооперированные под РА, во всех исследуемых промежутках времени находились на спонтанном дыхании атмосферным воздухом, в то время как у пациенток, перенесших ОА, имели место значительные изменения характеристик дыхания и кислородной нагрузки. При ОА в  $T_1$ -период в течение 3 минут перед индукцией в анестезию осуществляется спонтанное дыхание 100%-м кислородом (фракция кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) = 100%) и затем, в период  $T_2$ , проводится традиционная ИВЛ газовой наркозной смесью с содержанием кислорода до 30% ( $FiO_2 = 30\%$ ). При РА в аналогичные периоды осуществляется спонтанное дыхание атмосферным воздухом ( $FiO_2 = 21\%$ ). В периоды  $T_3$  и  $T_4$  прооперированные не получают дополнительного кислорода.

Показатели оксидативного стресса в крови в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения в зависимости от вида анестезии представлены в *таблице*.

Как следует из приведенных данных, активность СОД при ОА статистически значимо возросла после ушивания послеоперационной раны ( $T_1$  против  $T_2$ ) и затем снижалась к интервалам  $T_3$  и  $T_4$  (по отношению к интервалу  $T_2$ ,  $p < 0,05$ ). При РА активность СОД достоверно увеличивалась в периоды  $T_2$ – $T_4$  по сравнению с  $T_1$  ( $p < 0,05$ ). Сравнение групп анестезии показало, что до нее у беременных обеих групп активность СОД не различалась. В интервалах  $T_3$  и  $T_4$  она была статистически значимо ниже при ОА, чем при РА.

Активность ГП при ОА достоверно возрастала в  $T_2$ -период по сравнению с периодом  $T_1$  (в 3,0 раза) и затем снижалась в  $T_3$ - и  $T_4$ -периоды по отношению к интервалу  $T_2$  (в 4,4 и 3,2 раза соответственно,  $p < 0,05$ ). При РА отмечалось увеличе-

ние активности ГП в период  $T_2$  по сравнению с периодом  $T_1$  (в 2,2 раза,  $p < 0,05$ ) без статистически значимых изменений в последующей динамике. До проведения анестезии активность ГП в группах исследования была сходной, однако при ОА в сравнении с РА она была в 1,5 раза выше в период  $T_2$  ( $p < 0,05$ ) и в 2,2 и 1,8 раза ниже в периоды  $T_3$  и  $T_4$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Содержание РГ при ОА в период  $T_2$  максимально снижалось по сравнению с исходным (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ) и было достоверно снижено также в периоды  $T_3$  и  $T_4$ . При РА достоверных изменений концентрации РГ не было. В периоды  $T_1$  и  $T_2$  различий между группами в зависимости от вида анестезии не отмечено, но в периоды  $T_3$  и  $T_4$  имело место достоверное снижение уровня РГ в группе ОА.

Различий в ОАА в пределах изученных интервалов ( $T_1-T_4$ ) и в зависимости от вида анестезии у обследованных пациенток не зафиксировано.

Содержание ТБК-ап в крови при ОА статистически значимо возрастало в интервале  $T_2$  и оставалось повышенным в интервалах наблюдения  $T_3$  и  $T_4$ . У пациенток, находившихся под РА, уровень ТБК-ап в крови в интервалах  $T_1-T_4$  не менялся. Сравнение между группами ОА и РА по различным интервалам установило отсутствие достоверных различий в период  $T_1$  и достоверное увеличение концентрации ТБК-ап в интервалах  $T_2-T_4$  при ОА.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что при любом патологическом состоянии наблюдаются отклонения в показателях биохимического статуса организма. В 1992 г. В. А. Бурлеву впервые удалось доказать, что акушерская патология сопровождается изменением транспорта кислорода к плоду, гипоксемией, метаболическим ацидозом и что эти процессы индуцируют оксидативный стресс. Проявления оксидативного стресса наблюдаются при невынашивании беременности, преждевременных родах, плацентарной

недостаточности, гипоксии плода, гестозе (преэклампсии и эклампсии), слабости родовой деятельности [3].

В то же время проблема оценки состояния больного после хирургического вмешательства и сопряженного с ним анестезиологического пособия, в том числе после операции кесарева сечения, выполняемого по медицинским показаниям, обусловленным тяжестью акушерской патологии, многие годы остается значимой ввиду разнообразия как клинических проявлений в этот период, так и вариантов прогноза [9, 14]. Воздействие анестезиологического пособия испытывает и плод [10].

В последние годы предложены разнообразные маркеры для оценки оксидативного стресса при операции кесарева сечения [12], однако вариабельность показателей и неоднородность пациенток, включенных в исследования, не позволяют проводить сравнение между различными данными [8]. К числу наиболее значимых показателей для оценки неблагоприятных состояний в периоперационный период следует отнести повышение уровней ангиогенных факторов роста, белков острого воспаления, проинфламаторных цитокинов [2].

Изменение активности СОД, ГП, РГ и ТБК-ап в условиях ОА следует рассматривать как ответ на оксидативный стресс. Однако при наличии мощного антиокислительного пула и управляемой тактики проведения ОА эти изменения не достигают критического уровня и не оказывают значительного влияния в периоды  $T_3$  и  $T_4$ .

Снижение количества РГ и увеличение содержания окисленного глутатиона непосредственно связаны с процессом активации оксидативного стресса, поскольку под действием экзогенного кислорода редокс-равновесие глутатиона изменяется с тенденцией к его окислению в процессе ОА [18].

Недостаток РГ и повышение уровней СОД, ГП или ТБК-ап в предоперационном периоде могут приводить к избыточному проявлению оксидативного стресса и тем самым оказывать воздействие на периоперационный период.

Таблица 9

Показатели оксидативного стресса в крови у обследованных пациенток при общей и регионарной анестезии в периоперационном периоде плановой операции кесарева сечения ( $M \pm SD$ )

Показатели		Периоды наблюдения			
		$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
Супероксиддисмутаза, МЕ/г Hb	ОА	1038 ± 71**	1556 ± 115***, #	836 ± 107#	917 ± 113#
	РА	1097 ± 56*	1306 ± 102	1274 ± 115	1255 ± 121
Глутатионпероксидаза, МЕ/г Hb	ОА	61,3 ± 21,1**	182,4 ± 23,3***, #	41,1 ± 22,5#	56,4 ± 24,4#
	РА	54,3 ± 22,7*	118,4 ± 25,4	92,5 ± 25,9	99,4 ± 23,1
Редуцированный глутатион, ммоль/л	ОА	1,36 ± 0,21*	0,76 ± 0,34***	0,91 ± 0,17#	1,11 ± 0,19#
	РА	1,29 ± 0,18	1,37 ± 0,15	1,14 ± 0,22	1,44 ± 0,23
Общая антиокислительная активность, ммоль/л	ОА	1,11 ± 0,12	1,12 ± 0,11	0,90 ± 0,08	0,89 ± 0,10
	РА	1,10 ± 0,09	1,11 ± 0,10	1,12 ± 0,07	1,12 ± 0,11
Активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, мкмоль/л	ОА	3,4 ± 0,10*	4,9 ± 0,08#	5,3 ± 0,07#	4,7 ± 0,11#
	РА	3,2 ± 0,09	3,3 ± 0,05	3,1 ± 0,10	3,2 ± 0,06

Примечания.

1. ОА — общая анестезия, РА — регионарная анестезия.
2. Статистическая проверка гипотезы о достоверности межгрупповых различий средних величин в исследуемых временных промежутках периоперационного периода проводилась с помощью ANOVA.
3. Знаками (\*) и (#) отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): (\*) — между периодом  $T_1$  и интервалами  $T_2-T_4$ ; (\*\*) — между периодами  $T_1$  и  $T_2$ ; (\*\*\*) — между периодом  $T_2$  и интервалами  $T_3$  и  $T_4$ ; (#) — между группами ОА и РА.

Определение показателей оксидативного стресса, в первую очередь концентрации РГ, позволяет устанавливать его патологические границы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на различное влияние регионарной (РА) (комбинированной спинально-эпидуральной) или общей анестезии (ОА) на оксидативный стресс в интра- и раннем послеоперационном периоде при кесаревом сечении. Под действием оксигенации 100%-м кислородом, который использовали у пациенток перед началом ОА в  $T_1$ -период, и затем при проведении традиционной ИВЛ газовой наркозной смесью с содержа-

нием кислорода до 30% (фракция кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) = 30%) в  $T_2$ -период на фоне ОА при операции кесарева сечения наблюдаются лабораторные изменения, характерные для оксидативного стресса. При РА в аналогичные периоды осуществляется спонтанное дыхание атмосферным воздухом ( $FiO_2$  = 21%) и проявления оксидативного стресса отсутствуют. Изменения изученных показателей при ОА в периоды  $T_1$  и  $T_2$  за счет оксигенации 100%-м кислородом являются основой для проявления оксидативного стресса. Выделение критических этапов в периоперационном периоде позволяет своевременно выявлять их отрицательную динамику и тем самым прогнозировать осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев А. В., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Сокологорский С. В. и др. Ангиогенные факторы роста в спинномозговой жидкости беременных при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при плановой операции кесарева сечения // *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 6. С. 39–44.
2. Бурлев А. В., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Шифман Е. М. и др. Таргетные эффекты ангиогенно-воспалительного стресса у пациенток в периоперационном периоде при регионарной и общей анестезии плановой операции кесарева сечения // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8–2. С. 33–41.
3. Бурлев В. А. Свободнорадикальное окисление в системе мать-плацента-плод при акушерской патологии: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1992. С. 50.
4. Сокологорский С. В., Бурлев В. А., Ковалев В. Ф., Ланшина И. И. Компьютерный мониторинг, отражающий взаимосвязь показателей доставки кислорода и перекисного окисления липидов // *Анестезиология и реаниматология*. 2003. № 3. С. 37–40.
5. Adler V., Yin Z., Tew K. D., Ronai Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling // *Oncogene*. 1999. Vol. 18. N 45. P. 6104–6111.
6. Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P., Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury // *Pharmacol. Rev.* 2001. Vol. 53. N 1. P. 135–159.
7. Ehlers R. A., Hernandez A., Bloemendal L. S., Ethridge R. T. et al. Mitochondrial DNA damage and altered membrane potential in pancreatic acinar cells induced by reactive oxygen species // *Surgery*. 1999. Vol. 126. N 2. P. 148–155.
8. Fassoulaki A., Petropoulos G., Staikou C., Siafaka I. et al. General versus neuraxial anaesthesia for caesarean section: impact on the duration of hospital stay // *Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 29. N 1. P. 25–30.
9. Fassoulaki A., Staikou C., Melemani A., Kottis G. et al. Anaesthesia preference, neuraxial vs general, and outcome after caesarean section // *Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 30. N 8. P. 818–821.
10. Fogel I., Pinchuk I., Kupferminc M. J., Lichtenberg D. et al. Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193. N 1. P. 241–246.
11. Hatwalne M. S. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care Indian // *Ind. J. Anesth.* 2012. Vol. 56. N 3. P. 227–233.
12. Hracsko Z., Safar Z., Orvos H., Novak Z. et al. Evaluation of oxidative stress markers after vaginal delivery or Caesarean section // *In Vivo*. 2007. Vol. 21. N 4. P. 703–706.
13. Lawler J. M., Powers S. K. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm // *Can. J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 23. N 1. P. 23–55.
14. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review // *Can. J. Anesth.* 2004. Vol. 51. N 6. P. 586–609.
15. Malik E., Buchweitz O., Müller-Steinhardt M., Kressin P. et al. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy // *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15. N 5. P. 463–466.
16. Mutlu B., Aksoy N., Cakir H., Celik H. et al. The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 24. N 11. P. 1367–1370.
17. Ortolani O., Conti A., De Gaudio A. R., Masoni M. et al. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome // *Shock*. 2000. Vol. 13. N 1. P. 14–18.
18. Rajmakers M. T., Roes E. M., Steegers E. A., van der Wildt B. et al. Umbilical glutathione levels are higher after vaginal birth than after cesarean section // *J. Perinat. Med.* 2003. Vol. 31. N 6. P. 520–522.
19. Schoonover L. L. Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2001. Vol. 16. N 1. P. 30–32.
20. Wang C. H., Wu S. B., Wu Y. T., Wei Y. H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013. Vol. 238. N 5. P. 450–460. **D**

Библиографическая ссылка:

Бурлев В. А., Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Шифман Е. М. Показатели оксидативного стресса в периоперационном периоде кесарева сечения // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 48–51.

# Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение

И. А. Иловайская

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

**Цель обзора:** обобщение данных об ускорении процессов старения и повышении смертности среди женщин с прекращением менструальной функции в репродуктивном возрасте.

**Основные положения.** Необратимое прекращение менструальной функции у женщин до 45 лет вне зависимости от причин (поражения яичника или нарушения центральной регуляции) ассоциировано с преждевременным старением, что проявляется более высокими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных расстройств и смерти от общих причин по сравнению с таковыми при физиологической менопаузе (в 51–52 года). Применение эстроген-гестагенной терапии при дебюте женского гипогонадизма до 45 лет позволяет замедлить старение организма.

**Заключение.** Назначение гормональной терапии женщинам с преждевременной/ранней менопаузой является частью профилактики преждевременного старения.

**Ключевые слова:** преждевременная менопауза, центральный гипогонадизм, гипопитуитаризм, преждевременное старение.

## Loss of Menstruation at Reproductive Age and Premature Aging

I. A. Ilovayskaia

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

**Objective of the Review:** To summarize data about accelerated aging and increased mortality in women who stopped menstruating while still of the reproductive age.

**Key Points:** In women younger than 45, the irreversible cessation of menses, irrespective of its cause (ovarian damage or impairment of the central regulation), leads to premature aging. Due to this, such women are at a higher risk for cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders and death from general cause than those who have physiological menopause (at age 51–52). In women younger than 45 who show the first symptoms of hypogonadism, estrogen-gestagen therapy helps slow down aging.

**Conclusion:** In premature or early menopause, hormonal therapy is part of premature-aging prevention.

**Keywords:** premature menopause, central hypogonadism, hypopituitarism, premature aging.

В соответствии с концепцией ВОЗ, под физиологическим старением понимают развивающееся в определенном возрасте угасание тех или иных физиологических функций организма, ограничение его приспособительных возможностей и повышение риска развития некоторых заболеваний. Преждевременное старение приводит к частичному или общему ускорению темпов этих процессов: индивидуум «опережает» средний уровень старения здоровых людей той возрастной группы, к которой он принадлежит [2].

**Цель обзора:** обобщение данных об ускорении процессов старения и повышении смертности среди женщин с прекращением менструальной функции в репродуктивном возрасте.

Одним из факторов физиологического старения у женщин является угасание репродуктивной функции — менопауза [4]. Физиологическая менопауза в российской популяции наступает примерно в 51–52 года [3]. Раннюю менопаузу определяют как прекращение менструальной функции в возрасте от 40 до 45–48 лет и отмечают примерно у 5% женщин этого возраста. Ранняя менопауза может быть естественной или искусственной (например, в исходе химиотерапии или после двусторонней овариоэктомии) [15]. Преждевременной менопаузой (или синдромом преждевременного истощения яичников) считают прекращение овариальной функции в возрасте до 40 лет, ее диагностируют примерно у 1% женщин. Критериями диагноза являются аменорея, низкое содержание эстрогенов, уровень фолликулостимулирующего

гормона > 25 Ед/л у женщин моложе 40 лет [12]. Причины преждевременной менопаузы часто остаются неизвестными, однако описана ее связь с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, определенными генетическими мутациями, ферментативными нарушениями и метаболическими расстройствами [3, 12, 15].

В различных исследованиях продемонстрировано, что прекращение функции яичников в возрасте до 45 лет ассоциировано с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем при наступлении менопаузы в возрасте 51–52 лет. Риск инфаркта миокарда у женщин с менопаузой в возрасте до 42 лет, не получавших менопаузальную гормональную терапию (МГТ), был в 2 раза выше, чем у тех, у кого менопауза наступила после 51 года [8]. В датском пятилетнем проспективном исследовании здоровья около 20 000 медсестер старше 44 лет обнаружено, что менопауза в возрасте до 40 лет ассоциирована с повышением риска ИБС [9]. В ходе 20-летнего проспективного когортного исследования с участием 68 154 женщин, которые никогда не курили и не получали МГТ, также показано, что смертность выше при менопаузе в 40–44 года, чем при менопаузе в 50–54 года. Причины повышения относительного риска смерти включали сердечно-сосудистые (ОР = 1,09; 95%-й ДИ: 1,00–1,18), респираторные заболевания (ОР = 1,19; 95%-й ДИ: 1,02–1,39), заболевания урогенитального тракта (ОР = 1,39; 95%-й ДИ: 1,07–1,82) [11].

Преждевременная менопауза приводит и к сокращению продолжительности жизни. В ходе проспективного попу-

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 9. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

ляционного обсервационного исследования с участием 390 женщин из Северной Европы (средний возраст в начале исследования — 48 лет, срок наблюдения — 34 года) отмечено, что при менопаузе до 47 лет относительный риск смерти повышается до 1,62 (95%-й ДИ: 1,09–2,39) по сравнению с таковым при менопаузе, наступившей после 50 лет [25]. Сокращение продолжительности жизни наблюдали также у женщин с синдромом преждевременного истощения яичников [12] и синдромом Шершевского — Тёрнера [24].

Кроме того, преждевременное прекращение действия эстрогенов на ЦНС ассоциируется с различными нейродегенеративными изменениями. Результаты исследования клиники Мейо свидетельствуют, что частота встречаемости когнитивных расстройств и деменции статистически значимо выше у женщин, перенесших овариоэктомию в возрасте до 48 лет и не получавших гормональную терапию [22]. По данным одной из последних работ, у женщин с преждевременной менопаузой риски деменции и смерти от неврологических заболеваний соответственно в 2 и 5 раз выше, чем у женщин с физиологической менопаузой [20].

Причиной прекращения овариальной функции может быть не только поражение яичников, но и необратимое нарушение секреции гонадотропинов — центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Это заболевание выявляют примерно у 10% женщин с первичной и у 20–35% пациенток с вторичной аменореей [17].

У женщин с центральным гипогонадизмом по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста чаще встречаются избыточная масса тела и дислипидемии, что может привести к раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний. При оценке липидного статуса пациенток с центральным гипогонадизмом неоднократно отмечена более высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии по сравнению с таковой у здоровых женщин аналогичного возраста [1, 23]. В исследовании ишемического коронарного синдрома у женщин пременопаузального возраста зафиксировано, что изменения при коронарографии чаще выявляют у пациенток с центральным гипогонадизмом, чем у менструирующих женщин такого же возраста [6].

У молодых спортсменок с хронической гипозэстрогемией имели место признаки нарушения микроциркуляции со снижением сосудистой реакции в ответ на ишемию, не характерные для здоровых женщин [14]. У девушек с аменореей на фоне избыточных физических нагрузок уровни общего холестерина и его атерогенных фракций, триглицеридов, аполипопротеина А были выше по сравнению с их концентрациями у здоровых сверстниц [13]. В обзоре, посвященном влиянию центрального гипогонадизма на здоровье женщин, показано, что у пациенток репродуктивного возраста с этим заболеванием повышается частота нарушений углеводного обмена [10]. Поражение коронарных артерий (по данным коронарографии) чаще наблюдают в пременопаузе у пациенток с сахарным диабетом и гипогонадотропной гипозэстрогемией, чем у больных только сахарным диабетом [5].

Для женщин с центральным гипогонадизмом, развившимся до возраста предполагаемой менопаузы, также характерно сокращение продолжительности жизни. В одном из первых ретроспективных исследований продолжительности жизни у пациентов с гипопитуитаризмом отмечено, что общая смертность у них выше по сравнению с контрольной популяцией соответствующего пола и возраста (соотношение наблюдаемых и ожидаемых событий — 1,73; 95%-й ДИ: 1,28–2,28;

$p < 0,01$ ), у женщин был худший прогноз по сравнению с мужчинами: соотношения наблюдаемых и ожидаемых событий — 2,29 (95%-й ДИ: 1,37–3,58) и 1,50 (95%-й ДИ: 1,02–2,13) соответственно ( $p < 0,01$ ). Значимыми независимыми предикторами продолжительности жизни были возраст в дебюте заболевания и наличие некомпенсированного гипогонадизма [26]. Обзоры, посвященные предикторам смерти при гипопитуитаризме, свидетельствуют, что возраст в момент диагностики гипопитуитаризма, женский пол и нелеченый гипогонадизм являются независимыми факторами, повышающими смертность среди лиц с гипопитуитаризмом [16, 21].

Своевременное восстановление уровня эстрогенов у женщин — ключевой момент профилактики преждевременного старения. Применение гормональной терапии при ранней/преждевременной менопаузе положительно влияет на многие звенья сердечно-сосудистой системы и препятствует повышению риска кардиоваскулярных событий. В различных исследованиях показано, что применение эстрогенов сопровождается уменьшением количества абдоминального жира, улучшением липидного профиля в сыворотке крови и состояния микрососудистого русла у женщин как с физиологической, так и с преждевременной менопаузой [7, 9, 12, 13, 15, 19, 22, 26].

В исследованиях клиники Мейо женщины после двусторонней овариоэктомии в возрасте до 45 лет, начавшие получать гормональную терапию эстрогенами сразу после оперативного лечения, имели такую же кардиоваскулярную и общую смертность, как у их здоровых сверстниц, т. е. гораздо меньшую, чем у женщин, перенесших овариоэктомию, но вообще не получавших подобное лечение [18, 22]. В упомянутом выше датском проспективном когортном исследовании показано, что терапия эстрогенами производит выраженное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин моложе 45 лет, перенесших двустороннюю овариоэктомию, причем эффект был более значимым у тех, кто начал терапию в течение года после операции и долго ее продолжал [9].

У женщин репродуктивного возраста с нарушениями гонадотропной функции тоже наблюдается протективный эффект эстрогенов. На фоне длительного (не менее 24 месяцев) применения эстроген-гестагенной терапии (2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) в циклическом режиме, имитирующем физиологический менструальный цикл, у пациенток моложе 30 лет с центральным гипогонадизмом отмечали статистически значимое снижение уровней холестерина и триглицеридов, а также стабилизацию массы тела [1].

Исследований продолжительности жизни имеется ограниченное количество, но в них были получены оптимистичные результаты в отношении компенсации центрального гипогонадизма у женщин. В обширном обзоре смертности при гипопитуитаризме показано, что продолжительность жизни пациенток, получавших гормональную терапию эстрогенами для компенсации гипогонадизма, не отличается от таковой у здоровых женщин аналогичного возраста и существенно меньше, чем у пациенток, не получавших терапию гипогонадизма [21, 26]. Необходимы дальнейшие крупные исследования, которые могли бы подтвердить эти данные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вне зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси прекращение менструальной функ-

ции ранее возраста физиологической менопаузы приводит к преждевременному старению женского организма. Это проявляется повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сокращением продолжительности жизни. Компенсация эстрогеновой недостаточности у женщин моло-

же 45 лет — эффективный метод профилактики преждевременного старения. Лечение физиологическими дозами эстрогенов и гестагенов обязательно должно проводиться до возраста физиологической менопаузы во всех случаях, когда нет противопоказаний.

## ЛИТЕРАТУРА

- Иловайская И. А., Зекцер В. Ю., Ильин А. В., Гончаров Н. П. и др. Эффекты длительного применения эстроген-гестагенной терапии у женщин репродуктивного возраста с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом // *Ожирение и метаболизм*. 2010. № 1. С. 52–57.
- Лазебник Л. Б., Вёрткин А. Л., Конев Ю. В., Ли Е. Д. и др. *Старение: профессиональный врачебный подход*. М.: Эксмо, 2014. 320 с.
- Риз М., Стивенсон Дж., Хоуп С., Розенберг С. и др. *Менопауза (руководство)* / Пер. с англ. В. В. Пожарского; под ред. В. П. Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 228 с.
- Юрнева С. В., Ильина Л. М., Сметник В. П. *Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике*. Ч. I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 3. С. 21–27.
- Ahmed B., Bairey Merz C. N., Johnson B. D., Bittner V. et al. *Diabetes mellitus, hypothalamic hypoestrogenemia, and coronary artery disease in premenopausal women (from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISE study)* // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. N 2. P. 150–154.
- Bairey Merz C. N., Johnson B. D., Sharaf B. L., Bittner V. et al. *Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI sponsored WISE study* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. N 3. P. 413–419.
- Kolovou G. D., Kolovou V., Kostakou P. M., Mavrogeni S. *Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease* // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. N 30. P. 3455–3465.
- Lisabeth L. D., Beiser A. S., Brown D. L., Murabito J. M. et al. *Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study* // *Stroke*. 2009. Vol. 40. N 4. P. 1044–1049.
- Løkkegaard E., Jovanovic Z., Heitmann B. L., Keidung N. et al. *The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy* // *Maturitas*. 2006. Vol. 53. N 2. P. 226–233.
- Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A. et al. *Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health* // *J. Endocrinol. Invest.* 2014. Vol. 37. N 11. P. 1049–1056.
- Mondul A. M., Rodriguez C., Jacobs E. J., Calle E. E. *Age at natural menopause and cause-specific mortality* // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 162. N 11. P. 1089–1097.
- Nelson L. M. *Clinical practice. Primary ovarian insufficiency* // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. N 6. P. 606–614.
- O'Donnell E., Goodman J. M., Harvey P. J. *Clinical review: cardiovascular consequences of ovarian disruption: a focus on functional hypothalamic amenorrhea in physically active women* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. N 12. P. 3638–3648.
- O'Donnell E., Harvey P. J., Goodman J. M., De Souza M. J. *Long-term estrogen deficiency lowers regional blood flow, resting systolic blood pressure, and heart rate in exercising premenopausal women* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. N 5. P. E1401–1409.
- Okeke T., Anyaehie U., Ezenyeaku C. *Premature menopause* // *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013. Vol. 3. N 1. P. 90–95.
- Pappachan J. M., Raskauskienė D., Kutty V. R., Clayton R. N. *Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. N 4. P. 1405–1411.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Current evaluation of amenorrhea* // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. Suppl. 5. P. S219–225.
- Rivera C. M., Grossardt B. R., Rhodes D. J., Brown R. D. Jr. et al. *Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy* // *Menopause*. 2009. Vol. 16. N 1. P. 15–23.
- Rockman C. B., Maldonado T. S., Jacobowitz G. R., Adelman M. A. et al. *Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women* // *Ann. Vasc. Surg.* 2012. Vol. 26. N 3. P. 411–418.
- Scott E. L., Zhang Q. G., Vadlamudi R. K., Brann D. W. *Premature menopause and risk of neurological disease: Basic mechanisms and clinical implications* // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. Vol. 389. N 1–2. P. 2–6.
- Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson J. W., Tooqood A. A. et al. *Mortality in patients with pituitary disease* // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31. N 3. P. 301–342.
- Shuster L. T., Rhodes D. J., Gostout B. S., Grossardt B. R. et al. *Premature menopause or early menopause: long-term health consequences* // *Maturitas*. 2010. Vol. 65. N 2. P. 161–166.
- Soleimany G., Dadgostar H., Lotfian S., Moradi-Lakeh M. et al. *Bone mineral changes and cardiovascular effects among female athletes with chronic menstrual dysfunction* // *Asian J. Sports Med.* 2012. Vol. 3. N 1. P. 53–58.
- Stochholm K., Hjerrild B., Mortensen K. H., Juul S. et al. *Socioeconomic parameters and mortality in Turner syndrome* // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. N 6. P. 1013–1019.
- Svejme O., Ahlborg H. G., Nilsson J. Å., Karlsson M. K. *Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women — a 34-year prospective study* // *Maturitas*. 2013. Vol. 74. N 4. P. 341–345.
- Tomlinson J. W., Holden N., Hills R. K., Wheatley K. et al. *Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group* // *Lancet*. 2001. Vol. 357. N 9254. P. 425–431. ■

Библиографическая ссылка:

Иловайская И. А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 52–54.

# Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа

К. Н. Аблина<sup>1, 2</sup>, А. М. Мкртумян<sup>2</sup>, С. В. Какорин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Консультативно-диагностический центр «Арбатский» Национального медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель исследования:** на основании данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и с ИБС и нормальным углеводным обменом и проспективного исследования с участием больных, страдающих ИБС и ХСН, с СД2 и с нормальным углеводным обменом изучить выраженность ХСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

**Материалы и методы.** Проведены ретроспективный анализ 1986 историй болезни больных ИБС с СД2 и с нормальным углеводным обменом, а также проспективное исследование с участием 142 пациентов в возрасте 60–80 лет. Из них основную группу составили 105 больных, более 5 лет страдавших СД2, осложненным диабетической автономной кардиальной нейропатией, а также ИБС, ХСН II–III ФК. В контрольную группу вошли 37 пациентов с ИБС и ХСН II–III ФК с нормальным углеводным обменом. Проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, оценивали выраженность боли в области сердца и одышки после нагрузки. **Результаты.** По данным ретроспективного анализа отмечено статистически значимое увеличение частоты выявления постинфарктного кардиосклероза, острого инфаркта миокарда Q+, хронической аневризмы ЛЖ, ХСН II–IV ФК, пароксизмальной и постоянной форм фибрилляции предсердий при СД2. При проспективном исследовании расстояние, пройденное во время ТШХ, в основной группе было статистически значимо меньше; боли в области сердца и одышка после нагрузки — более выражены ( $p < 0,05$  для обоих показателей). Выявлена более высокая средняя ЧСС в основной группе ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** При СД2 отмечается увеличение частоты ишемических поражений ЛЖ и нарушений ритма сердца. У пациентов с ИБС, страдающих СД2, выявлены более выраженные клинические проявления ХСН.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

## Chronic Heart Failure in Coronary Heart Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

K. N. Ablina<sup>1, 2</sup>, A. M. Mkrtumyan<sup>2</sup>, S. V. Kakorin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arbatsky Consultative and Diagnostic Center, N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

<sup>2</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 4, Moscow Department of Healthcare

**Study Objective:** To examine the severity of chronic heart failure (CHF), depending on the presence of concomitant carbohydrate metabolism disorders. This was done by using data from a retrospective analysis of medical records of patients with coronary heart disease (CHD) and "concomitant T2DM or CHD with no carbohydrate metabolism disorders" and a prospective study in patients with CHD and CHF with concomitant T2DM or with no carbohydrate metabolism disorders.

**Materials and Methods:** We performed a retrospective analysis of 1,986 medical records of CHD patients with T2DM or with normal carbohydrate metabolism and a prospective study in a group of 142 patients, aged 60 to 80. The main group included 105 of these patients with CHD and CHF functional class [FC] II or III who had had T2DM for over 5 years. In these patients, T2DM was complicated by diabetic cardiac autonomic neuropathy. The control group included 37 patients with CHD and FC II or III CHF who had normal carbohydrate metabolism. The following examinations were performed during the study: six-minute walk test, echocardiography, and Holter ECG monitoring. The severity of post-exercise pain in the heart and dyspnea was also assessed as part of the study.

**Study Results:** The retrospective analysis showed significantly higher rates of detecting healed myocardial infarction, acute Q-wave myocardial infarction, chronic left-ventricular aneurysm, FC II-IV CHF and paroxysmal or persistent atrial fibrillation in patients with T2DM. The prospective study showed that in the main group the distance walked in the six-minute walk test was significantly shorter than in the control group, while post-exercise pain and dyspnea in the main group were more severe than in the control group ( $p < 0.05$  for both parameters). The mean heart rate was higher in the main group.

**Conclusion:** The study showed higher rates of ischemia-related changes in the left ventricle and cardiac arrhythmias in patients with T2DM. In study subjects with CHD and T2DM, clinical manifestations of CHF were more advanced.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, coronary heart disease.

3 актуальным этапом прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а также частой причиной госпитализации пациентов является ХСН [2, 16]. Данными многочисленных исследований подтверж-

дено, что ХСН часто сочетается с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11–13]. Между СД2 и ХСН существует двусторонняя причинно-следственная связь [17]. При СД2 создаются условия, способствующие развитию

**Аблина Ксения Натановна** — врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения КДЦ «Арбатский» ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: ksenabl@mail.ru

**Какорин Сергей Валентинович** — к. м. н., заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «ГКБ № 4» ДЗМ. 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 25. E-mail: kakorin-s@yandex.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

миокардиодистрофии, ИБС, ХСН [3]. Длительное течение СД2 приводит также к возникновению диабетической автономной кардиальной нейропатии (ДАКН), что ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Существует ряд ассоциированных с СД2 механизмов прогрессирования ХСН. Среди них — инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция [14], нарушения системы гемостаза [6] и гиперпродукция провоспалительных цитокинов [5], диабетическая нефропатия [8] и кардиоваскулярная автономная нейропатия [7].

**Цель исследования:** на основании данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов, страдающих ИБС, с СД2 и с нормальным углеводным обменом и проспективного исследования с участием больных ИБС и ХСН с СД2 и с нормальным углеводным обменом изучить выраженность ХСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 1986 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в отделениях неотложной кардиологии ГКБ № 63 и ГКБ № 4 г. Москвы в период с 2011 по 2013 г. Анализу были подвергнуты истории болезни мужчин и женщин в возрасте от 55 до 75 лет, выписанных из стационара с диагнозами: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ОИМ) Q–, ОИМ Q+. В 1417 историях болезни пациенты имели нормальный углеводный обмен (*первая группа*, 642 мужчины и 775 женщин) и в 569 — СД2 (*вторая группа*, 214 мужчин и 355 женщин). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ. Изучали распространенность ХСН II–IV ФК по NYHA, постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), ОИМ Q–, ОИМ Q+, хронической аневризмы ЛЖ, постоянной и пароксизмальной форм фибрилляции предсердий.

В проспективном исследовании приняли участие 142 пациента 60–80 лет, которые находились на лечении в отделениях кардиологии ГКБ № 63 и ГКБ № 4 г. Москвы в 2012–2014 гг. *Основную группу* составили 105 больных с СД2 длительностью 5 и более лет, осложненным ДАКН (диагноз ДАКН выставляли на основе результатов проб Эвинга) в сочетании с ХСН II–III ФК по NYHA и ИБС. Установлено, что при длительности СД2 более 5 лет частота ДАКН статистически зна-

чимо возрастает [8], поэтому такие больные являются группой с высокой вероятностью наличия ДАКН.

В *контрольную группу* вошли 37 пациентов, страдавших ХСН II–III ФК по NYHA и ИБС, не имевших нарушений углеводного обмена. Всем больным проводили общее клиническое обследование, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ЭхоКГ, оценку выраженности боли в области сердца и одышки после нагрузки с помощью ВАШ, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica StatSoft Inc. (США), версия 6.0. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, полученные при ретроспективном анализе, представлены в *таблице 1*.

Отмечено статистически значимое увеличение частоты выявления ПИКС, ОИМ Q+, хронической аневризмы ЛЖ, ХСН II–IV ФК по NYHA, пароксизмальной и постоянной форм фибрилляции предсердий при СД2 по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом ( $p < 0,01$  для всех показателей).

Установлено, что на развитие и течение ХСН в значительной мере влияют наличие в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, хронической аневризмы ЛЖ. Это необходимо учитывать при изучении особенностей течения ХСН у той или иной когорты пациентов.

Результаты проспективного исследования представлены в *таблице 2*.

По основным параметрам ЭхоКГ достоверных различий между группами не получено.

По данным нашего исследования, у пациентов с ХСН и СД2 отмечены более выраженные клинические проявления ХСН при проведении ТШХ, меньшая толерантность к физическим нагрузкам по сравнению с больными ХСН, не страдающими нарушениями углеводного обмена.

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ нами выявлены статистически значимо более высокая средняя ЧСС и большая частота встречаемости желудочковых экстрасистол в основной группе ( $p < 0,05$ ). Согласно резуль-

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных, участвовавших в ретроспективном исследовании

Изучаемые заболевания	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (n = 569)		Пациенты с нормальным углеводным обменом (n = 1417)	
	абс.	%	абс.	%
Постинфарктный кардиосклероз	226	39,7	402	28,4*
Острый инфаркт миокарда Q–	106	18,6	256	18,0
Острый инфаркт миокарда Q+	102	17,9	158	11,1*
Хроническая аневризма левого желудочка	45	7,9	46	3,2*
Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс:				
• II	337	59,2	473	33,4*
• III	181	31,8	155	10,9*
• IV	50	8,8	59	4,2*
Постоянная форма фибрилляции предсердий	86	15,1	116	8,2*
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	205	36,0	370	26,1*

\*  $P < 0,01$ .

Клинические проявления хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа и при нормальном углеводном обмене

Параметры	Основная группа (n = 105)	Контрольная группа (n = 37)
Расстояние, пройденное во время ТШХ (M ± m), м	304,00 ± 54,30	371,51 ± 41,48*
Остановки в связи с одышкой (ТШХ), %:		
• две	32,4	13,5*
• одна	55,2	54,0
• без остановок	3,8	32,4*
Остановки в связи с болью в области сердца (ТШХ), %	27,6	10,8**
Одышка после нагрузки по ВАШ (M ± m), баллы	7,92 ± 1,4	5,48 ± 1,3***
Боли в области сердца после нагрузки по ВАШ (M ± m), баллы	3,17 ± 1,1	1,60 ± 1,0***
Средняя частота сердечных сокращений в минуту (M ± m)	72,21 ± 5,0	65,00 ± 4,5***
Желудочковые экстрасистолы, %	55,2	35,1***
Средняя доза бисопролола, мг	6,42 ± 1,9	3,92 ± 1,5***

Примечания.

1. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой.
2. (\*) —  $p < 0,01$ ; (\*\*) —  $p < 0,02$ ; (\*\*\*) —  $p < 0,05$ .

татам нашего исследования, пациенты основной группы для контроля ЧСС нуждались в более высоких дозах β-адреноблокаторов. Средняя доза бисопролола в основной группе составила 6,42 ± 1,9 мг, в контрольной группе — 3,92 ± 1,5 мг ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований доказывают, что СД2 значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4]. Известно, что поражение сердечно-сосудистой системы у больных СД2 обусловлено развитием микро- и макроангиопатии, которые являются патогенетическим субстратом для развития миокардиодистрофии, ИБС, диастолической дисфункции, ХСН [3]. Имеются также данные о том, что вклад в развитие ХСН при СД2 вносит поражение автономной нервной системы [10, 15]. Целью нашего исследования было на основании данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ИБС изучить выраженность ХСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

Ретроспективный анализ показал статистически значимое ( $p < 0,01$ ) увеличение частоты выявления ПИКС, ОИМ Q+, хронической аневризмы ЛЖ, ХСН II–IV ФК по NYHA, пароксизмальной и постоянной форм фибрилляции предсердий при СД2 по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Таким образом, нами подтверждено существующее мнение о влиянии хронической гипергликемии на развитие макроангиопатии с проявлениями в виде ОИМ, осложненного аневризмой ЛЖ, и формированием ХСН.

По данным нашего исследования, у пациентов с ХСН и ДАКН наблюдаются более выраженные клинические проявления ХСН при проведении ТШХ, меньшая толерантность к физическим нагрузкам по сравнению с пациентами с ХСН, не страдающими нарушениями углеводного обмена. Расстояние, пройденное во время ТШХ, в основной группе оказалось статистически значимо меньше ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе: 304,0 ± 54,3 м против 371,51 ± 41,48 м. При проведении ТШХ пациенты основной группы вынуждены были делать статистически значимо больше остановок в связи с появлением выраженной

одышки и боли за грудиной, чем участники контрольной группы.

С помощью простого и наглядного метода характеристики клинических проявлений ХСН — ВАШ — были оценены субъективные проявления ХСН после нагрузки. Выраженность одышки и боли за грудиной была значимо выше в основной группе ( $p < 0,05$  для обоих показателей). Таким образом, по полученным нами данным, субъективные проявления ХСН у больных ИБС, страдающих СД2, после нагрузки были сильнее, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом.

Показатели, полученные при проведении ЭхоКГ, не имели достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). И в основной, и в контрольной группе наблюдались отклонения от нормы.

Необходимо отметить, что тахикардия покоя является ранним симптомом ДАКН, ее развитие связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Такого же мнения придерживается ряд исследователей, изучавших причины тахикардии покоя у пациентов с СД2, осложненным ДАКН [9]. Без сомнения, повышенная активность симпатической и сниженная активность парасимпатической нервной системы снижают порог фибрилляции желудочков, а использование β-адреноблокаторов в адекватной дозе, подобранной с учетом индивидуальных особенностей, позволяет достичь урежения ЧСС и тем самым улучшить состояние пациентов, что и было достигнуто в нашем исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ИБС, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2), установлено достоверное увеличение у них частоты постинфарктного кардиосклероза, острого инфаркта миокарда Q+, хронической аневризмы ЛЖ, пароксизмальной и постоянной форм фибрилляции предсердий по сравнению с больными ИБС с нормальным углеводным обменом, что определяет более выраженные клинические проявления ХСН. У пациентов с ИБС и СД2 ХСН III ФК встречается примерно в 3 раза, а IV ФК — в 2 раза чаще, чем у больных

ИБС, имеющих нормальный углеводный обмен. У пациентов с ИБС, страдающих СД2, согласно данным холтеровского мониторинга ЭКГ, средняя ЧСС выше, чаще выявляют

желудочковые экстрасистолы, что требует назначения более высоких доз  $\beta$ -адреноблокаторов для достижения целевых показателей ЧСС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко Е. С., Кадочников Н. Г., Соловей С. П. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин и мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в стационар // Пробл. женского здоровья. 2010. Т. 5. № 1. С. 29–34.
2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2002. № 11. С. 7–11.
3. Болатчиев Х. Л., Болатчиева Ф. Б. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, морфологические изменения // Успехи соврем. естествознания. 2006. № 1. С. 35–40.
4. Маколкин В. И., Зябрев Ф. Н. Применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на бисопролол // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 12–14.
5. Починка И. Г. Особенности продукции фактора некроза опухоли у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа // Сб. ст. X Межрегионального кардиологического форума. Нижний Новгород, 2006. С. 135–138.
6. Северина А. С., Шестакова М. В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2004. № 1. С. 62–67.
7. Стронгин Л. Г., Ботова С. Н., Починка И. Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2010. № 2. С. 26.
8. Стронгин Л. Г., Починка И. Г., Алейник Д. Я., Чарыкова И. Н. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2004. № 4. С. 14–18.
9. Торшхоева Х. Н., Ткачева О. Н., Подпругина Н. Г., Пироева К. Э. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // Сахарный диабет. 2004. № 1. С. 38–39.
10. Bernardi L., Spallone V., Stevens M., Hilsted J. et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies // Diabetes Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. N 7. P. 654–664.
11. Bourassa M. G., Gurné O., Bangdiwala S. I., Ghali J. K. et al. Natural history and current practices in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22. N 4. Suppl. A. P. S14–19.
12. Domanski M., Krause-Steinrauf H., Deedwania P., Follman D. et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. N 5. P. 914–922.
13. Dries D. L., Sweitzer N. K., Drazner M. H., Stevenson L. W. et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 38. N 2. P. 421–428.
14. Fonseca V., Desouza C., Asnani S., Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. N 1. P. 153–175.
15. Kuehl M., Stevens M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol. 8. N 7. P. 405–416.
16. Lenfant C. Report of the Task Force on Research in Heart Failure // Circulation. 1994. Vol. 90. N 3. P. 1118–1123.
17. Tang W. H. Glycemic control and treatment patterns in patients with heart failure // Heart Fail Monit. 2006. Vol. 5. N 1. P. 10–14. 

Библиографическая ссылка:

Аблина К. Н., Мкртумян А. М., Какорин С. В. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 1 (102). С. 55–58.

## LIST OF ABBREVIATIONS

в/в	— внутривенно	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВПЧ	— вирус папилломы человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ФК	— функциональный класс
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ИФА	— иммуноферментный анализ	Нб	— гемоглобин
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	НбА1с	— гликированный гемоглобин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	HLA	— human leucocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
ЛЖ	— левый желудочек сердца	NYHA	— New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности		
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности		
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности		

## Конференции «ВСЕ о здоровье женщины» первого полугодия 2015 года

*Проект «ВСЕ о здоровье женщины» позволяет вовлечь в процесс непрерывного медицинского образования большое число специалистов и является значимым компонентом современной профессиональной подготовки врача. В первом полугодии 2015 года в рамках этого проекта состоялись две конференции: в Нижнем Новгороде и Курске.*

13–14 марта XII межрегиональная научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов прошла в Нижнем Новгороде.

Организаторами выступили ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» (НиЖГМА), кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) и НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП». Конференция также получила поддержку со стороны Министерства здравоохранения Нижегородской области.

В качестве председателя конференции выступил Виктор Евсеевич Радзинский, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН.

Мероприятие третий раз подряд собирает врачей акушеров-гинекологов Нижегородской области. Нынешнюю конференцию посетили около 300 акушеров, гинекологов, онкологов-маммологов и представителей административного корпуса ЛПУ.

В научную программу вошли свыше 30 докладов, представленных организаторами акушерско-гинекологической службы, сотрудниками вузовских кафедр и специализированных медицинских центров Москвы, Нижнего Новгорода, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга.

В первый день делегатов приветствовали Людмила Васильевна Боровкова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НиЖГМА; Надежда Юрьевна Каткова, д. м. н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПКВ НиЖГМА, и председатель конференции Виктор Евсеевич Радзинский. Он же открыл конференцию докладом «Акушерские аспекты перинатальных потерь».

Рациональному ведению ранних сроков беременности и профилактике поздних осложнений было посвящено выступление Виктории Николаевны Касян, к. м. н., заведующей отделением гинекологической эндокринологии НЧУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД».

С разбором экономических аспектов современной медицины в докладе «Фармакоэкономические преимущества рационального внедрения современных технологий» выступила Надежда Константиновна Рыжова, к. м. н., главный врач ГБУЗ НО «Родильный дом № 3 Автозаводского района» г. Нижнего Новгорода. Проблематика синдрома поликистозных яичников была темой лекции профессора Татьяны Симоновны Качалиной (кафедра акушерства и гинекологии НиЖГМА). Роль акушера-гинеколога в оптимизации рациона питания беременных и кормящих женщин с позиций нутриметабономики освещена в докладе Ларисы Анатольевны Зориной, к. м. н., доцента кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Первый МГМУ им. И. М. Сеченова). Тактика ведения и родоразрешения многоплодной беременности рассмотрена Ольгой Игоревной Гусевой, профессором кафедры акушерства и гинекологии ФПКВ НиЖГМА. В научную программу также вошел междисциплинарный доклад «Аллергия у беременных» Людмилы Васильевны Лусс, д. м. н., профессора, академика РАЕН, заведующей научно-консультативным отделением ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России. Большой интерес делегатов вызвал мастер-класс по вакуумной экстракции плода.

В рамках мероприятия также прошла специализированная выставка медицинского оборудования и лекарственных препаратов. Свои последние достижения и разработки представили компании, среди которых были Эбботт, Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Берлин-Хеми/Менарини.

28–29 мая состоялась XIII межрегиональная научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов в Курске.

В числе организаторов были Комитет здравоохранения Курской области, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» (КГМУ), кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН и НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Председателем конференции стала Марина Григорьевна Газазян, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КГМУ. Вместе с ней делегатов конференции приветствовала Галина Анатольевна Лазарева, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПО КГМУ.

Более 200 специалистов из Орла, Белгорода и Бирюча, Курска и Дмитриева, Железнодорожска, Льгова, Рыльска, Фатежа посетили мероприятие. Выступления лекторов слушали акушеры-гинекологи, анестезиологи, репродуктологи, заведующие гинекологическими и родильными отделениями, главные врачи.

В научную программу вошли 20 докладов. Большое внимание было уделено проблемам диагностики и профилактики пороков развития плода. Доклады на эти темы сделали Георгий Феликсович Тотчиев, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, и председатель конференции Марина Григорьевна Газазян. Интерес вызвал также доклад Натальи Геннадьевны Калининой, к. м. н., гинеколога-репродуктолога Центра генетики и репродукции «Нова Клиник», в которой она раскрывала тему эффективной подготовки к программам экстракорпорального оплодотворения.

Ярким и запоминающимся был симпозиум Марины Борисовны Хамошиной, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, д. м. н., профессора, «Менопаузальный синдром: врач — художник или реставратор?» о проблеме лекарственной поддержки женщины в пре- и менопаузальном периоде. Проблематика невынашивания беременности освещалась в докладах Павла Валерьевича Буданова, д. м. н., доцента кафедры акушерства и гинекологии № 2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, и Анны Борисовны Хурасевой, профессора кафедры акушерства и гинекологии КГМУ.

В рамках конференции был проведен День акушера-гинеколога Курской области, на котором состоялось заседание Курского областного общества акушеров-гинекологов. Модератором события выступил А. Н. Кеня, главный внештатный специалист акушер-гинеколог Департамента здравоохранения Курской области.

В специализированной выставке медицинского оборудования и лекарственных препаратов, которая работала в рамках конференции, приняли участие более 15 компаний, в том числе Берлин-Хеми/Менарини и Нова Клиник.

Следующее мероприятие проекта — XIV межрегиональная научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов «ВСЕ о здоровье женщины», которая состоится в Кисловодске 16–17 октября 2015 года.

Делегатов традиционно ожидает насыщенная научная программа. Кроме докладов на актуальные акушерско-гинекологические темы, планируется проведение междисциплинарных секций («Терапевт — гинеколог» и др.), где специалисты разных направлений будут делиться опытом с акушерами-гинекологами. В рамках конференции состоится День хирургии в гинекологии, который включит в себя образовательные мастер-классы по работе на оборудовании, в том числе с обучением практическим навыкам в современной эндоскопической хирургии в гинекологии.

Чтобы посетить конференцию, необходимо предварительно пройти регистрацию на сайте [www.жжзн.рф](http://www.жжзн.рф).



Нижний Новгород



Курск



Оргкомитет проекта «Все о здоровье женщины»  
[obrazovanie@rusmg.ru](mailto:obrazovanie@rusmg.ru)