

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №6, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ WOMAN'S HEALTH

Актуальные проблемы гинекологической
эндокринологии

Ранняя диагностика остеопоротических
изменений и их своевременная профилактика.
Роль врача акушера-гинеколога амбулаторно-
поликлинического звена

Концепция ведения беременности.
Прегравидарная подготовка: значимость
и возможности

Амбулаторная гистероскопия.
Техника и практические рекомендации

Синдром хронической тазовой боли
в гинекологической практике: критерии
диагностики и схемы лечения

Проблемы современного акушерства:
плацентарная недостаточность

Пренатальное обследование плода.
Диагностика и профилактика
патологии мочевыводящих путей
в акушерской практике

Инфекционно-воспалительные заболевания.
Ключевые проблемы и рациональная тактика

CONSIPIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №6
2015, VOL. 17, NO. 6

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299

Общий тираж 55 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAL BOARD**

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg,
Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минущкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfild I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Щербачков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg,
Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Yakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valerii M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Комплексная диагностика постменопаузального остеопороза с позиции врача акушера-гинеколога

И.С.Захаров, Г.А.Ушакова, Г.И.Колпинский

8

Возможности применения мелатонина для улучшения качества жизни пациенток с предменструальным и климактерическим синдромом

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова

11

Дни гормональной терапии в Калининграде. Обзор материалов научной конференции

16

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации

В.В.Коренная

28

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

Профилактика недостатка цинка у беременных женщин

Е.В.Ших, А.А.Махова, Л.Ю.Гребенщикова

32

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики

А.Л.Унанян, С.Э.Аракелов, Л.С.Полонская, Т.Д.Гуриев, Т.С.Ильичева, Д.В.Бабурин, Ю.М.Коссович

37

Пиелозктазия матери и плода при беременности (обзор литературы)

В.А.Капительный, Ю.Б.Успенская

41

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание

Ю.Б.Успенская, И.В.Кузнецова

45

Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай

А.Н.Выдрыч

49

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической тазовой боли в гинекологической практике

Н.А.Осипова, И.Е.Зазерская

56

Возможна ли рациональная иммунотерапия больных с инфекциями, передаваемыми половым путем?

А.А.Хрянин

61

Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики

А.В.Мелешкина, С.Н.Чебышева, Н.И.Бурдаев

68

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза

С.П.Синчихин, О.Б.Мамиев, Л.В.Степанян, К.С.Эльдерова, О.Г.Магакян

73

Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии

Н.М.Калинина

77

Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения

И.В.Кузнецова, Ю.Б.Успенская, В.А.Капительный

81

ВРАЧ И ПАЦИЕНТ

О том, что очень важно

89

Contents

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

Complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis from a position of obstetrician-gynecologist

I.S.Zakharov, G.A.Ushakova, G.I.Kolpinskiy

8

Possible use of melatonin for improving the quality of life of patients with premenstrual and menopausal syndrome

S.A.Levakov, E.I.Borovkova

11

Hormone therapy days in Kaliningrad. A scientific conference review

16

THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC METHODS

Outpatient hysteroscopy. Practical recommendations

V.V.Korennaya

28

PREGRAVID TRAINING

Preventing zinc deficiency in pregnant women

E.V.Shikh, A.A.Makhova, L.Yu.Grebenshchikova

32

PREGNANCY PATHOLOGY

Placental insufficiency: features etiology and pathogenesis, therapy and prevention

A.L.Unanyan, S.E.Arakelov, L.S.Polonskaya, T.D.Guriyev, T.S.Ilicheva, D.V.Baburin, Yu.M.Kossovich

37

Mother and fetus pyeloectasia during pregnancy

V.A.Kaptilnyy, Yu.B.Uspenskaya

41

CLINICAL PRACTICE

Cholelithiasis as comorbidity polycystic ovary syndrome disease

Yu.B.Uspenskaya, I.V.Kuznetsova

45

Obesity in gynecologist's practice: clinical case

A.N.Vydrych

49

RATIONAL PHARMACOTHERAPY AND PREVENTION

Clinico-pathophysiological and pharmacological aspects of chronic pelvic pain in gynecological practice

N.A.Osipova, I.E.Zazerskaya

56

Is a rational immunotherapy of patients with sexually transmitted infections possible?

A.A.Khryanin

61

Minor malformations in children. Diagnosis and possibilities of prevention

A.V.Meleshkina, S.N.Chebysheva, N.I.Burdaev

68

INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES

Some contemporary issues inflammatory diseases of the pelvic organs

S.P.Sinchikhin, O.B.Mamiev, L.V.Stepanyan, K.S.Elderova, O.G.Magakyan

73

Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and treatment

N.M.Kalinina

77

Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment

I.V.Kuznetsova, Yu.B.Uspenskaya, V.A.Kaptilny

81

THE DOCTOR AND THE PATIENT

Something that is very important

89

Комплексная диагностика постменопаузального остеопороза с позиции врача акушера-гинеколога

И.С.Захаров[✉], Г.А.Ушакова, Г.И.Колпинский

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Постменопаузальный остеопороз является системным метаболическим заболеванием костной ткани. Ключевую роль в ранней диагностике остеопоротических изменений и своевременной профилактике должен играть врач акушер-гинеколог амбулаторно-поликлинического звена. При этом его действия не должны быть ограничены только оценкой риска переломов и направлением на проведение костной денситометрии. Приверженность системе комплексной диагностики, затрагивающей разные аспекты нарушения костного метаболизма, будет способствовать проведению своевременной и обоснованной профилактики и коррекции постменопаузальных остеопоротических изменений.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, диагностика, прогнозирование.

✉ isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Ушакова Г.А., Колпинский Г.И. Комплексная диагностика постменопаузального остеопороза с позиции врача акушера-гинеколога. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 8–10.

Complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis from a position of obstetrician-gynecologist

I.S.Zakharov[✉], G.A.Ushakova, G.I.Kolpinskiy

Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

Postmenopausal osteoporosis is a systemic metabolic bone disease. A key role in the early diagnosis of osteoporotic changes and timely prevention must play obstetrician-gynecologist outpatient care. At the same time, its actions should not be limited only to the assessment of fracture risk and focusing on the implementation of bone densitometry. Commitment to a comprehensive system diagnostics, affecting various aspects of bone metabolism disorders, will facilitate timely and reasonable prevention and correction of postmenopausal osteoporotic changes.

Key words: postmenopausal osteoporosis, diagnosis, prognosis.

✉ isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Ushakova G.A., Kolpinskiy G.I. Complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis from a position of obstetrician-gynecologist. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 8–10.

По результатам проведенного аудита, в России у людей старше 50 лет ежеминутно происходит 7 переломов позвонков и каждые 5 мин – перелом шейки бедренной кости [1]. Основной причиной столь тревожных показателей является остеопороз. По результатам оценки International Osteoporosis Foundation и The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations, в странах Евросоюза около 22 млн женщин и 5,5 млн мужчин в возрасте от 50 до 84 лет страдают данной патологией [2]. По информации National Health and Nutrition Examination Survey в США остеопороз наблюдается у 16% женщин и у 4% мужчин, а остеопения – у 61% и 39% соответственно [3]. В Австралии остеопороз диагностируется у 27% женщин и 11% мужчин в возрасте 60 лет и старше, остеопения – у 51 и 42% [4]. В Китае у 50,1% женщин и 22,5% мужчин старше 50 лет имеются остеопоротические изменения [5]. Несмотря на заявленные 34 млн россиян, подверженных высокому риску остеопоротических переломов [6], в нашей стране отсутствует целостная картина, характеризующая распространенность данной патологии. Существуют немногочисленные исследования, характеризующие эпидемиологию остеопороза в России. Так, у жителей Москвы, находящихся в возрасте 50 лет и старше, остеопороз диагностировался у 33,8% женщин и у 26,9% мужчин [7]. В Кемеровской области у женщин той же возрастной группы остеопороз выявлялся у 27,9%, а остеопения – у 45,3% [8]. Такие масштабы распространенности остеопоротических изменений позволяют говорить об эпидемическом характере данной патологии, ведущее место в структуре которой занимает первичный остеопороз у женщин пострепродуктивного возраста (согласно классификации Российской ассоциации по остеопорозу от 1997 г. – постменопаузальный и сенильный остеопороз).

Особенности и проблемы

Постменопаузальный остеопороз является системным метаболическим заболеванием костной ткани, в основе

патогенеза которого лежит гормональная перестройка, связанная с угасанием функции яичников.

Проблема своевременной диагностики остеопороза во всем мире заключается в длительном субклиническом течении патологического процесса вплоть до возникновения перелома. Помимо объективных причин запоздалой диагностики, в России имеется еще ряд субъективных. Согласно анонимному опросу 57 врачей гинекологического профиля, лишь 61,4±6,4% считают постменопаузальный остеопороз профильным заболеванием, которое должен курировать врач-гинеколог. Женщины с остеопорозом обращаются к ревматологу, эндокринологу, а тем более к ортопеду-травматологу, как правило, уже при клинических проявлениях заболевания либо с первичной патологией, являющейся причиной развития вторичных остеопоротических изменений. Поэтому именно врач акушер-гинеколог амбулаторного звена, пожалуй, наряду с врачом общей практики, как никто другой, способен отслеживать динамическую картину состояния здоровья пациентки на протяжении длительного времени еще до периода наступления менопаузы. Это, в свою очередь, позволит осуществлять своевременную диагностику патологической постменопаузальной потери костной массы и проводить адекватную профилактику и коррекцию возникающих нарушений.

Диагностика

Несмотря на логичность тезиса о том, что на первом рубеже диагностики и профилактики постменопаузального остеопороза стоит врач акушер-гинеколог амбулаторно-поликлинической службы, тем не менее среди опрошенных респондентов лишь 28,1±5,9% смогли составить список наиболее значимых факторов риска возникновения остеопороза и связанных с ним переломов; больше чем у 1/2 врачей-гинекологов вызвала затруднение оценка результатов рентгеновской костной денситометрии. Кроме

того, многие гинекологи, участвующие в опросе, основным методом профилактики постменопаузального остеопороза назвали препараты кальция и лишь 17,5±5,0% с целью комплексной коррекции и профилактики потери костной массы назначают препараты менопаузальной гормональной терапии.

Общепринятый диагностический алгоритм остеопороза включает ряд этапов: оценку факторов риска, уровня минеральной плотности кости, биохимических маркеров костного метаболизма. В 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения с целью выявления 10-летнего риска остеопоротических переломов была рекомендована прогностическая модель FRAX™, основанная на суммарной оценке нескольких значимых факторов: возраст, пол обследуемого, индекс массы тела, наличие переломов в анамнезе и у ближайших родственников, курение, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, злоупотребление алкоголем, а также уровень минеральной плотности шейки бедренной кости [9]. При этом изучение риска можно проводить как с использованием показателей минеральной плотности шейки бедренной кости, так и без него. Данный инструмент, включающий и русскоязычную версию, представлен для широкого круга пользователей во Всемирной сети Интернет (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). При работе с системой необходимо выбрать регион, в котором проживает пациент, после чего ответить на перечисленные вопросы. После проведенных расчетов программа выдает показатель 10-летнего риска возникновения перелома, выраженный в процентах.

В представленной модели FRAX наибольшей прогностической силой обладает немодифицируемый фактор – наличие остеопоротического перелома в анамнезе. Проведенное крупное многоцентровое исследование, включающее 15 259 мужчин и 44 902 женщин из 11 когорт, выявило, что перенесенные переломы достоверно увеличивают риск возникновения повторных переломов (отношение шансов 1,86, 95% доверительный интервал 1,75–1,98) [10].

На основании оценки факторов риска, используя модель FRAX, можно решить вопрос о необходимости проведения медикаментозного лечения остеопороза. Например, женщине старше 65 лет, относящейся к группе высокого риска по возникновению перелома, рекомендована антиостеопоротическая терапия даже при нормальных показателях минеральной плотности кости. Лицам до 65-летнего возраста при отсутствии переломов в анамнезе необходимо перед началом терапии определить уровень минеральной плотности кости. Наличие остеопоротического перелома у пациента уже само по себе является причиной для назначения медикаментозного лечения [11, 12].

Людям, не имеющим высокого риска, согласно модели FRAX, или лицам моложе 65 лет требуется проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с целью оценки минеральной плотности кости. Результаты остеоденситометрии интерпретируются на основании T-критерия (T-score), который представляет количество стандартных отклонений от средних значений пика костной массы молодых людей. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry), T-критерий, находящийся в пределах от +2,5 до -1, свидетельствует о нормальном уровне минеральной плотности кости; при остеопении T-критерий располагается в диапазоне от -1 до -2,4, при остеопорозе – соответствует -2,5 и ниже [13].

Несмотря на определенные преимущества, FRAX имеет ряд ограничений – отсутствует количественный учет того или иного фактора (например, дозировки глюкокортикоидов, числа переломов в анамнезе, стажа курения). Кро-

ме этого, существуют публикации, демонстрирующие невысокую чувствительность данной прогностической модели у лиц, не имеющих в анамнезе переломов [14].

Другие факторы

Врач акушер-гинеколог не должен ограничиваться только оценкой риска переломов, так как постменопаузальный остеопороз является заболеванием, которое заключается не в изолированном поражении скелета, а в системном нарушении метаболических процессов, связанных с наступлением менопаузы. Помимо факторов, представленных в прогностической системе FRAX, для изучения риска развития постменопаузального остеопороза имеет немаловажное значение оценка паритета женщины и длительности лактации. Проведенные исследования продемонстрировали большую вероятность развития постменопаузального остеопороза у женщин с высоким паритетом (3 и более родов в анамнезе) и лактационным периодом более 9–18 мес, а также у лиц с короткими интервалами между беременностями (1–2 года) [15, 16].

Тактика

При ведении пациентов с остеопорозом врачу необходимо придерживаться следующих пунктов [11]: исключить заболевания, имитирующие постменопаузальный остеопороз; в доступной форме объяснить пациентке причины остеопороза и описать факторы, проводящие к развитию данной патологии; провести оценку тяжести остеопороза с целью формирования прогноза и коррекционных мероприятий; выбрать наиболее приемлемые для пациентки методы лечения; осуществлять динамический контроль эффективности антиостеопоротической терапии.

Помимо оценки перечисленных факторов и минеральной плотности кости, в диагностике и прогнозировании постменопаузального остеопороза нашло применение определение биохимических маркеров костного метаболизма, которые делятся на показатели костеобразования и резорбции костной ткани [17], а также предикторов нарушений костного гомеостаза [18]. К основным маркерам образования костной ткани относятся: остеокальцин; общая щелочная фосфатаза и ее костный изофермент; карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I-го типа. О резорбтивных процессах кости судят по уровню: N- и С-телопептидов молекул коллагена I-го типа, связанных поперечными сшивками; пиридинолина и дезоксипиридинолина; гидроксипролина, кальция в моче, а также тартрат-резистентной кислой фосфатазы в плазме крови. При лабораторной диагностике рекомендуется параллельно определять показатели как костеобразования, так и резорбции кости. Использование описанных биохимических тестов позволяет проводить более полную диагностику остеопороза и осуществлять оценку эффективности антиостеопоротической терапии.

В перименопаузальном периоде с целью комплексной диагностики, проводимой врачом акушером-гинекологом, имеет смысл оценивать гормональный профиль женщины, включая определение уровня фолликулостимулирующего, тиреотропного гормона, пролактина (так как гиперпролактинемия сопровождается потерей костной массы), паратиреоидного гормона. Также целесообразно изучение уровня витамина D в плазме крови, в связи с тем что с увеличением возраста распространенность дефицита данного витамина возрастает. Необходимо проводить анализ потребления кальция. Известно, что у лиц старшей возрастной группы поступление данного элемента в связи с особенностями питания и уменьшением абсорбционной способности в кишечнике снижается. В свою очередь, недостаточность поступления кальция в организм резко повышает вероятность остеопоротических изменений.

Заключение

Обобщая сказанное, необходимо отметить, что комплекс диагностики постменопаузального остеопороза выходит за рамки простой оценки факторов риска остеопоротических переломов и проведения остеоденситометрии. Акушер-гинеколог амбулаторно-поликлинической службы, имея возможность наблюдать женщину в течение разных возрастных периодов, должен уделять значительное внимание вопросу прогнозирования и ранней диагностики постменопаузального остеопороза. Необходимо активно проводить мероприятия, включающие информационную поддержку женщин, находящихся в перименопаузальном периоде, как в индивидуальном порядке, так и путем проведения специализированных школ по остеопорозу либо использовать необходимый материал в уже существующих программах школ климактерия.

В 1997 г. Всемирная организация здравоохранения утвердила 20 октября Днем борьбы с остеопорозом. В Российской Федерации эта дата отмечается с 2005 г. Активные совместные действия врачей акушеров-гинекологов наряду с ревматологами, эндокринологами, терапевтами, травматологами вносят свою лепту в борьбу со скрытой эпидемией нашего столетия – заболеванием, которое по распространенности входит в четверку ведущих неинфекционных заболеваний во всем мире.

Литература/References

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. / Lesniak O.M. Audit sostoiianiia problemy osteoporoz v stranakh Vostochnoi Evropy i Tsentral'noi Azii – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. [in Russian]
2. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136.
3. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B et al. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005–2008. NCHS data brief №93. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2012.
4. Nguyen TV, Eisman JA. Risk factors for low bone mass in elderly men. In: ES Orwoll (ed). Osteoporosis in Men. San Diego: Academic Press, 1999.
5. Wang Y, Tao Y, Hyman ME et al. Osteoporosis in China. Osteoporos Int 2009; 20: 1651.
6. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактикт. медицина. 2011; 2: 7–10. / Lesniak O.M. Audit sostoiianiia problemy osteoporoz v Rossiiskoi Federatsii. Profilakt. meditsina. 2011; 2: 7–10. [in Russian]
7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 1997; 3: 20–7. / Mikhailov E.E., Benevolenskaia L.I., Mylov N.M. Rasprostranennost' perelomov pozvonochnika v populatsionnoi vyborke lits 50 let i starshe. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 1997; 3: 20–7. [in Russian]
8. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. и др. Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. Медицина в Кузбассе. 2014; XIII (3): 32–6. / Zakharov I.S., Kolpinski G.I., Ushakova G.A. i dr. Rasprostranennost' osteopenicheskogo sindroma u zhenshchin v postmenopauze. Meditsina v Kuzbasse. 2014; XIII (3): 32–6. [in Russian]
9. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAXTM, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds. Medico-graphia 2010; 32 (1): 33–40.
10. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35 (2): 375–82.
11. Kanis JA, Burtel N, Cooper C, Delmas PD. Position Paper: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2008; 19: 399–428.
12. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Pod red. O.M.Lesniak, L.I.Benevolenskoi. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
13. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2013. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult> (accessed April 24, 2014).
14. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAXTM (ретроспективное десятилетнее исследование). Альманах клин. медицины. 2014; 32: 50–5. / Nikitinskaia O.A., Toroptsova N.V. Otsenka riska perelomov s ispol'zovaniem modeli FRAXTM (retrospektivnoe desiatiletnee issledovanie). Al'manakh klin. meditsiny. 2014; 32: 50–5. [in Russian]
15. Мищенко Е.Б. Оценка значимости внешних и внутренних факторов риска развития остеопороза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. / Mishchenko E.B. Otsenka znachimosti vneshnikh i vnutrennikh faktorov riska razvitiia osteoporoz. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2007. [in Russian]
16. Гасанова А.Б. Постменопаузальный остеопороз у многорожавших женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2004. / Gasanova A.B. Postmenopauzal'nyi osteoporoz u mnogorozhavshikh zhenshchin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Makhachkala, 2004. [in Russian]
17. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. Вестн. Авиценны. 2013; 57 (4): 119–23. / Zakharov I.S., Kolpinski G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. Biokhimicheskie markery v diagnostike narushenii remodelirovaniia kostnoi tkani pri osteoporozе. Vestn. Avitsenny. 2013; 57 (4): 119–23. [in Russian]
18. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза. Гинекология. 2014; 1: 41–4. / Zakharov I.S., Kolpinski G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. Rol' oksidativnogo stressa v formirovani postmenopauzal'nogo osteoporozа. Ginekologiya. 2014; 1: 41–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Игорь Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: isza@mail.ru

Ушакова Галина Александровна – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА

Колпинский Глеб Иванович – д-р. мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ГБОУ ВПО КемГМА

Возможности применения мелатонина для улучшения качества жизни пациенток с предменструальным и климактерическим синдромом

С.А.Леваков✉, Е.И.Боровкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Цель исследования: улучшение качества жизни (КЖ) пациенток с предменструальным синдромом (ПМС) и климактерическим синдромом. Материалы и методы. Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 60 женщин с ПМС и климактерическим синдромом. В течение 3 мес пациентки получали терапию мелатонином в суточной дозе 3 мг. Динамика психоэмоционального состояния, КЖ и выраженности нейровегетативных проявлений оценена по шкалам самооценки Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина, А.М.Вейна, модифицированного менопаузального индекса Купермана и субъективной оценки выраженности ПМС.

Результаты. На фоне 3-месячного курса применения мелатонина обнаружены существенное улучшение показателей КЖ пациенток, достоверное снижение уровня тревожности и выраженности нейровегетативных проявлений.

Ключевые слова: качество жизни, депрессия, предменструальный синдром, климактерический синдром, мелатонин.

✉levakoff@yandex.ru

Для цитирования: Леваков С.А., Боровкова Е.И. Возможности применения мелатонина для улучшения качества жизни пациенток с предменструальным и климактерическим синдромом. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 11–15.

Possible use of melatonin for improving the quality of life of patients with premenstrual and menopausal syndrome

S.A.Levakov✉, E.I.Borovkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 1

The purpose of research is to improve the quality of life of patients with premenstrual and menopausal syndrome.

Materials and methods. A randomized prospective study involving 60 women with premenstrual and menopausal syndrome. Within three months the patients received treatment with melatonin in a daily dose of 3 mg. The dynamics of the psycho-emotional state, quality of life and the severity of the neuro-vegetative symptoms rated on a scale of self B.H.Spielberger–Yu.L.Hanin, A.M.Wayne, a modified menopausal index by Cooperman and subjective evaluation of the severity of premenstrual syndrome.

Results. Against the backdrop of a 3-month course of the application of melatonin showed a significant improvement in the quality of life of patients, a significant reduction in the severity of anxiety and neuro-vegetative symptoms.

Key words: quality of life, depression, premenstrual syndrome, menopausal syndrome, melatonin.

✉levakoff@yandex.ru

For citation: Levakov S.A., Borovkova E.I. Possible use of melatonin for improving the quality of life of patients with premenstrual and menopausal syndrome. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 11–15.

Качество жизни (КЖ) человека можно определить как степень комфортности, как внутри себя, так и в рамках своего общества, а определяющими его показателями становятся физические, социальные и эмоциональные составляющие [1]. Социальная оценка КЖ включает 12 параметров, из которых на 1-м месте стоит здоровье. КЖ, связанное со здоровьем, является интегральной характеристикой физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанного на его субъективном восприятии [2, 3]. Понятие КЖ положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения. Оценка КЖ осуществляется с помощью специальных опросников, которые позволяют уловить даже небольшие изменения в КЖ пациенток, произошедшие за определенный период времени, особенно при применении новых методов терапии заболевания или использовании новых фармакологических препаратов [4, 5].

Предменструальный синдром (ПМС) и климактерический синдром (КС) объединены рядом нейровегетативных изменений, связанных с нарушением продукции нейромедиаторов в головном мозге. Эффективный метод лечения таких пациенток – применение комбинированных оральных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В тех случаях, когда имеются противопоказания для назначения гормонодержущих препаратов, актуален вопрос о выборе других эффективных методов лечения.

Мелатонин обладает широким спектром активности, но основным его приложением являются инициация и поддержание сна [6]. Доказана активность мелатонина в качестве антиоксиданта, адаптогена, антидепрессанта, вещества, замедляющего процессы старения и подавляющего рост опухоли. Участие мелатонина в регуляции менструального цикла (МЦ) и фолликулогенезе яичников широко обсуждается в настоящее время. В ряде исследований показано, что искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня у крыс приводит к повышению длительности эстрального цикла и в некоторых случаях – его нарушению. Воздействие света ночью укорачивает продолжительность МЦ у женщин с длиной цикла более 33 дней. Изменение продолжительности МЦ сопровождается развитием дисменореи и другой гинекологической патологии [7].

Цель исследования – улучшение КЖ пациенток с ПМС и КС.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 60 человек. Пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили женщины с ПМС, вторую – пациентки с КС. Всем женщинам было проведено комплексное обследование, включающее общеклинические исследования, изучение показателей гормонального фона, а также заполнение специализированных опросников (шкала самооценки уровня тревожности

Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина, опросник А.М.Вейна, шкала оценки выраженности ПМС и КС).

Критерии включения пациенток в 1-ю группу: возраст от 25 до 45 лет, наличие ПМС (нервно-психической, отечной и цефалгической форм), отсутствие беременности и тяжелой соматической патологии (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системные заболевания), а также письменное информированное согласие женщины на участие в проводимом исследовании.

Критериями включения пациенток во 2-ю группу были возраст от 45 до 56 лет, наличие вегетососудистых проявлений КС, отсутствие злокачественных опухолей, кровотечения, тяжелой соматической патологии (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системные заболевания), письменное информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании.

Динамика психоэмоциональных состояний оценена по специализированным шкалам самооценки: Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина (уровень реактивной и личностной тревожности), опросника А.М.Вейна (оценка вегетативной дисфункции), модифицированного менопаузального индекса Купермана (уровень выраженности психоэмоциональных изменений) и субъективной оценки выраженности ПМС по 10-бальной шкале.

Шкала самооценки Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина – надежный и информативный способ оценки уровня тре-

возности и личностной тревожности. Результаты опросника А.М.Вейна свидетельствуют о наличии и выраженности вегетативной дисфункции. Степень тяжести КС (вазомоторных симптомов) оценивали по количеству приливов в сутки: менее 10 – легкое течение; от 10 до 25 – средней степени тяжести; более 25 в сутки – тяжелое течение. Статистическую обработку полученных данных производили по общепринятому методу вариационной статистики.

После формирования групп всем пациенткам был назначен мелатонин (Мелаксен) по 3 мг за 30 мин до сна в непрерывном режиме в течение 3 мес.

Результаты исследования

Возраст пациенток 1-й группы находился в пределах от 25 до 45 лет и составил в среднем $32,1 \pm 2,4$ года. Возраст женщин из 2-й группы был от 48 до 56 лет и составлял в среднем $51,6 \pm 1,3$ года.

В табл. 1 представлены данные соматического анамнеза пациенток.

Средний возраст менархе у пациенток 1-й группы составил $12,8 \pm 2,1$ года. МЦ был регулярный у 90% женщин. Нарушение МЦ по типу олигоменореи было у 3 (10%) пациенток. У женщин 2-й группы средний возраст менархе составил $13,1 \pm 1,9$ года. Из 30 пациенток у 18 (60%) на момент включения в исследование была аменорея, у

Таблица 1. Характеристика экстрагенитальных заболеваний

Заболевания	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</i>	8	26,6	20	66,6*
• нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу	3	10	2	6,6
• варикозная болезнь	5	16,6	12	40*
• артериальная гипертензия	0	0	6	20*
<i>Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:</i>	11	36,6	22	73,3*
• хронический гастрит	6	20	12	40*
• хронический гастродуоденит	3	10	4	13,3
• хронический холецистит	1	3,3	6	20*
• дискинезия желчевыводящих путей	1	3,3	0	0
<i>Заболевания органов дыхания:</i>	4	13,3	8	26,6*
• хронический бронхит	1	3,3	5	16,6*
• хронический тонзиллит	3	10	3	10
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей:</i>	11	36,6	16	53,3*
• хронический пиелонефрит	5	16,6*	2	6,6
• хронический цистит	4	13,3	5	16,6
• мочекаменная болезнь	2	6,6	9	30*

* $p < 0,05$, разность показателей достоверна.

Таблица 2. Характеристика гинекологических заболеваний

Гинекологические заболевания	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	2	6,6	3	10
Эктопия шейки матки	17	56,6	12	40
Дисфункция яичников	3	10*	4	13,3
Кандидозный кольпит	26	86,6	24	80
Хламидиоз	5	16,6*	3	10
Миома матки	2	6,6	7	23,3*
Гиперпластический процесс эндометрия	0	0	5	16,6*
Полип эндометрия	1	3,3	8	26,6*
Бесплодие	2	6,6	3	10
Эндометриоз	4	13,3	11	36,6*
Ретенционные кисты яичников	3	10	4	13,3
Внематочная беременность	1	3,3	1	3,3

* $p < 0,05$, разность показателей достоверна.

Исходы предыдущих беременностей	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Искусственный аборт	7	23,3	15	30*
Самопроизвольный выкидыш	4	13,3	6	20*
Роды	20	66,6	27	90*
Беременностей не было	5	16,6*	2	6,6

* $p < 0,05$, разность показателей достоверна.

Группы	Фоликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл		Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл		Эстрадиол, пмоль/л		Пролактин, мМЕ/л		Тиреотропный гормон, мМЕ/л	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1-я	4,41±0,4	5,74±0,8	3,89±0,6	4,12±0,8	311±39	298±63	298±34	276±21	1,96±0,5	1,74±0,3
2-я	42,6±14,3	37,3±9,1	35,3±5,4	31,1±8,1	84,6±9,5	98,6±5,4	211±19	238±24	2,81±0,6	2,35±0,4

10 (33,3%) сохранялся регулярный МЦ, у 2 (6,6%) – менопауза.

Данные о частоте и характере гинекологических заболеваний приведены в табл. 2.

В 1-й группе у 21 (70%) женщины преобладала нервно-психическая форма ПМС, у 5 (16,6%) – цефалгическая, 4 (13,3%) – отечная.

У пациенток с нервно-психической формой ПМС отмечались повышенная раздражительность, депрессия, агрессивность, плаксивость, нагрубание молочных желез и метеоризм, развивающиеся от 2 до 10 дней до начала менструации. У пациенток с отечной формой ПМС преобладала болезненность молочных желез, отечность лица и конечностей, вздутие живота, повышенная потливость. При цефалгической форме ПМС пациентки отмечали головные боли, раздражительность, тошноту, головокружение, депрессию и нагрубание молочных желез.

Во 2-й группе у женщин были диагностированы вегетососудистые проявления КС разной степени выраженности.

Данные об акушерском анамнезе обследуемых пациенток представлены в табл. 3.

Гормональное обследование проводилось всем женщинам перед началом и спустя 3 мес применения мелатонина.

У пациенток 1-й группы забор крови проводился на 5–7-й день МЦ, у пациенток 2-й группы – в любой день на фоне аменореи. При сохраненном цикле забор проводился на 5–7-й день.

В табл. 4 представлены результаты гормонального обследования пациенток перед началом лечения и через 3 мес после его проведения.

Анализ полученных результатов гормонального обследования до и после применения мелатонина не позволил обнаружить значимых и достоверных различий как в 1-й, так и во 2-й группе. В группе пациенток с КС через 3 мес использования мелатонина отмечены незначительное снижение уровней фоликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона и умеренное повышение концентрации эстрадиола. Однако данные изменения не были статистически значимыми.

После формирования выборочных совокупностей пациентки заполняли индивидуальные карты и проходили тестирование по шкалам самооценки уровня тревожности Ч.Д.Спилбергера, Ю.Л.Ханина, оценки синдрома вегетативной дисфункции А.М.Вейна, степени выраженности ПМС (по 10-балльной визуальной аналоговой шкале) и оценки менопаузального индекса Купермана.

При балльной оценке психологического статуса женщин с наличием ПМС и КС по шкале Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина установлено, что средний уровень тревожности был значительно повышен как в 1-й (57,4±1,2 балла), так и во 2-й (62,8±0,3 балла) группе. Показатель психологического

статуса был несколько лучше у пациенток репродуктивного возраста, чем у женщин с КС.

По показателям субъективной оценки здоровья в структуре КЖ обнаружены корреляционная зависимость и значимость между обобщенным показателем КЖ пациенток и возрастом ($F=34,03$ при $p < 0,005$). У женщин до 40 лет показатель КЖ составил 54,3±1,8 балла, от 41 до 49 лет – 45,5±2,7 балла, а у пациенток 50 лет и старше показатель КЖ был в пределах 37,0±1,9 балла.

При оценке результатов опросника А.М.Вейна у всех пациенток с ПМС общая сумма баллов не превышала 15, составляя в среднем 7,4±2,6, а в группе с КС была 9,7±1,3. Таким образом, ни у кого из женщин не было установлено синдрома вегетативной дисфункции.

По шкале выраженности проявлений ПМС 16 (52,3%) пациенток оценили их в 6–7 баллов, 3 (10%) – в 8 баллов и 11 (36,6%) – в 4–5 баллов.

Оценка менопаузального индекса Купермана выявила, что у 24 (80%) женщин течение КС было средней тяжести (16±2,1 прилива), у 3 (10%) – легкого течения (5,4±0,9 прилива) и у 3 (10%) – тяжелого течения (27,3±1,6 прилива).

На 2-м месяце исследования трем пациенткам с тяжелым течением КС дополнительно были назначены препараты МГТ.

Через 3 мес после применения мелатонина средний показатель КЖ по шкале Ч.Д.Спилбергера–Ю.Л.Ханина в 1-й группе составил 34,9±2,1 и 49,2±1,8 балла – во 2-й. Средний уровень тревожности достоверно снизился на фоне применения адаптогенов.

При оценке результатов опросника А.М.Вейна у всех пациенток с ПМС общая сумма баллов составила 6,3±1,9, а в группе с КС – 8,5±2,1. Таким образом, общие показатели КЖ, тревожности и вегетативной дисфункции улучшились через 3 мес на фоне проводимой терапии.

По шкале выраженности проявлений ПМС 22 (73,3%) женщины оценили его в 4–5 баллов, 6 (20%) – 6 баллов и 2 (6,6%) оценили выраженность ПМС в 7–8 баллов. Таким образом, суммарно отмечено значительное уменьшение субъективного восприятия выраженности проявлений ПМС.

Оценка менопаузального индекса Купермана показала, что на фоне применения адаптогенов у 24 (80%) пациенток течение КС несколько улучшилось, частота приливов составила 13,3±1,8 в сутки, у 3 (10%) сохранилось легкое течение с частотой приливов до 4,8±1,1 в сутки. Три (10%) женщины с тяжелым течением КС на фоне применения МГТ отметили снижение частоты приливов до 5–8 за сутки.

Таким образом, проведенное исследование обнаружило, что КЖ пациенток с ПМС и КС значительно уменьшено. Субъективная оценка КЖ и уровень тревожности у пациенток позволяют отнести их в группу высокого риска по развитию синдрома вегетативной дисфункции.

На фоне 3-месячного курса применения мелатонина в качестве адаптогена было установлено существенное улучшение показателей КЖ пациенток, однако показатели гормональной продукции не имели достоверных изменений.

Исследование показало возможность применения адаптогенов (мелатонина – препарата Мелаксен) в качестве монотерапии при легком или умеренном течении ПМС и КС. В случае выявления у пациенток тяжелого течения КС показано использование МГТ.

Литература/References

1. Вентегодт С. Качество жизни как критерий эффективности лечения. Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2013; 3 (8): 145. / Ventegodt S. Kachestvo zhizni kak kriterii effektivnosti lecheniia. Vestn. natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova. 2013; 3 (8): 145. [in Russian]
2. Саввина Н.В., Саввина А.Д. Качество жизни как показатель эффективности реабилитационных мероприятий. Вестн. национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2013; 3 (8): 41–3. / Savvina N.V., Savvina A.D. Kachestvo zhizni kak pokazatel' effektivnosti reabilitatsionnykh meropriiatii. Vestn. natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova. 2013; 3 (8): 41–3. [in Russian]
3. Кокова, Д.Х., Лучкевич В.С., Костючек Д.Ф. Динамика показателей качества жизни женщин с невоспалительными и доброкачественными гинекологическими заболеваниями после органосохраняющих операций. Фундаментальные исследования. 2012; 5 (Часть 1): 44–7. / Kokova, D.Kh., Luchkevich V.S., Kostiuček D.F. Dinamika pokazatelei kachestva zhizni zhenshchin s nevospalitel'nymi i dobrokachestvennymi ginekologicheskimi zabolevaniiami posle organosokhraniiaushchikh operatsiy. Fundamental'nye issledovaniia. 2012; 5 (Chast' 1): 44–7. [in Russian]
4. Насырова Р.Ф., Сотникова Я.С., Куприянова И.Е. Психологические характеристики женщин с гинекологической патологией. Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008; с. 56–8. / Nasyrova R.F., Sotnikova Ya.S., Kupriianova I.E. Psikhologicheskie kharakteristiki zhenshchin s ginekologicheskoi patologiei. Materialy IV S'ezda akusherov-ginekologov Rossii. M., 2008; s. 56–8. [in Russian]
5. Москоленко Н.В., Кравченко Е.И. Психоэмоциональное состояние и качество жизни женщин, страдающих сочетанными заболеваниями органов малого таза. Дальневосточный мед. журн. 2011; 2: 58–61. / Moskovenko N.V., Kravchenko E.I. Psikhoeotsional'noe sostoianie i kachestvo zhizni zhenshchin, stradaiushchikh sochetannymi zabolevaniiami organov malogo taza. Dal'nevostochnyi med. zhurn. 2011; 2: 58–61. [in Russian]
6. Erman M, Seiden D, Zammit G et al. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. SleepMed 2006; 7: 17.
7. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина. Врач. 2015; 3: 72–5. / Levakov S.A., Borovkova E.I. Fiziologicheskaiia rol' i klinicheskie efekty melatonina. Vrach. 2015; 3: 72–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: levakoff@yandex.ru

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Дни гормональной терапии в Калининграде

Обзор материалов научной конференции

Для цитирования: Дни гормональной терапии в Калининграде. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 16–27.

Hormone therapy days in Kaliningrad

A scientific conference review

For citation: Hormone therapy days in Kaliningrad. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 16–27.

25 апреля в Калининграде состоялась научная конференция «Дни заместительной гормональной контрацепции в России–2015», организованная Международным обществом по менопаузе и Российской ассоциацией по менопаузе при поддержке компании «Эбботт». В работе конференции приняли участие ведущие российские и зарубежные эксперты в области менопаузальной гормонотерапии, которые обсудили наиболее часто встречающиеся и актуальные постменопаузальные проблемы, оценили результаты многочисленных анализов и реанализов нашумевшего американского исследования WHI, а также прокомментировали основные положения Международного консенсуса по менопаузальной гормональной терапии. В течение всего дня работа конференции транслировалась через Интернет на портале «Consilium Medicum» (www.con-med.ru), чтобы те специалисты, кто не смог присутствовать лично, могли также принять участие в работе конференции.

Метаболические нарушения у женщин с естественной и хирургической менопаузой

МГТ способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у женщин с хирургической менопаузой

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии последипломного образования, член Президиума правления Всероссийского научного общества акушеров-гинекологов, д-р мед. наук, проф. **Наталья Михайловна Подзолкова**, начиная свой доклад, обратила внимание на то, что в Вашингтоне была предложена новая классификация возрастных периодов жизни женщины, этапы старения репродуктивной системы женщин – STRAW+ 10, в которой в отличие от предшествующего пересмотра были выделены дополнительные подтверждающие критерии, выявляющиеся на основании ультразвукового исследования, в частности определение числа антральных фолликулов. Однако у всех ли женщин применимы критерии STRAW+ 10? Существует несколько подгрупп пациенток, в отношении которых определение стадии представляется затруднительным или они заслуживают особого внимания в отношении применимости тех или иных стадийных критериев. Например, многие лекарственные средства, гистерэктомию (ГЭ) или потеря жировой ткани могут приводить к развитию аменореи, что затрудняет определение стадии и срока наступления менопаузы.

В России каждая третья женщина позднего репродуктивного и раннего периода менопаузального перехода находится в состоянии менопаузы, обусловленной тотальной и субтотальной ГЭ. У этих женщин стадия репродуктивного старения может быть оценена только с помощью дополнительных критериев, в частности эндокринных маркеров старения функции яичников. Следует оценивать состояние эндокринной системы женщины спустя как минимум 3 мес с момента операции, так как хирургическое вмешательство на органах малого таза может способствовать транзиторному повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В большинстве случаев разделение на стадии будет ограничено двумя этапами – пременопаузой и постменопаузой. Однократная оценка ФСГ и эстрадиола может оказаться неоднозначной или сопряженной с ложными результатами.

Сохранение яичниковой ткани во время оперативного лечения долгое время считали несомненным фактором относительной безопасности хирургического вмешательства с позиции гормонального статуса. Однако в настоящее время доказано, что удаление матки даже с сохранени-

ем яичников у 50–70% оперированных женщин приводит к возникновению «синдрома после искусственной менопаузы».

Проф. Н.М.Подзолкова поделилась результатами собственного исследования, которое включало анкетирование, изучение состояния углеводного и липидного обмена, гормонального и цитохимического профиля крови, показателей суточного мониторирования артериального давления (АД), подсчет менопаузального индекса и кардиальных рисков у 136 женщин, оперированных в объеме ГЭ (средний возраст $43,1 \pm 0,6$ года) и 130 женщин после ГЭ с односторонней аднексэктомией (средний возраст $43,5 \pm 0,8$ года). Исследования по унифицированному дизайну проведены через 1, 3 и 5 лет после ГЭ.

По данным анкетирования 457 респондентов, было показано, что в обеих группах велика частота климактерических проявлений: повышение АД (в группе ГЭ – 60,1%, в группе ГЭ с односторонней аднексэктомией – 86,2%), увеличение массы тела (42,8 и 52,3% соответственно), вестибулопатии, сердцебиение в покое, приливы, утомляемость и т.д. Наибольшая частота симптомов наблюдалась в группе ГЭ с односторонней аднексэктомией.

Были установлены особенности динамики артериальной гипертензии после ГЭ: гиперактивность степени ночного снижения АД с преобладанием нарушений суточного профиля АД по типу «овер-диппер»; более выраженное повышение диастолического АД по сравнению с систолическим; степень повышения диастолического АД зависит от длительности хирургической менопаузы, $r=0,567$ ($p<0,05$).

Установлено также быстрое прогрессирование метаболических нарушений (увеличение уровней липопротеидов низкой – ЛПНП и очень низкой плотности при снижении показателей липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, увеличение показателей глюкозотолерантного теста и др.) по мере увеличения срока давности ГЭ, что подтверждается наличием прямой корреляционной зависимости показателей липидного и углеводного обмена от давности оперативного вмешательства.

Таким образом, после ГЭ развивается некий симптомокомплекс, растянутый во времени и практически свойственный метаболическому синдрому. В среднем через

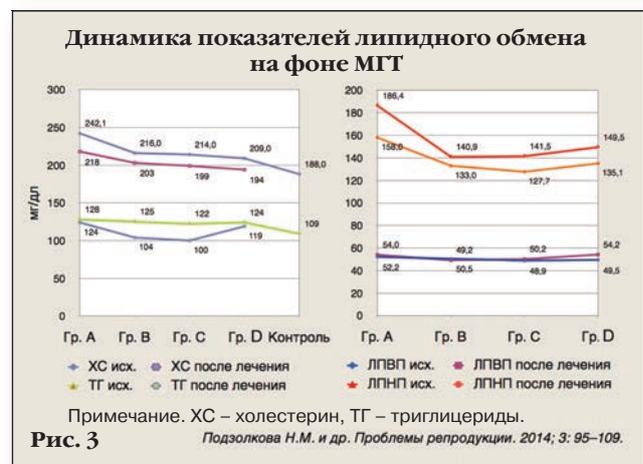
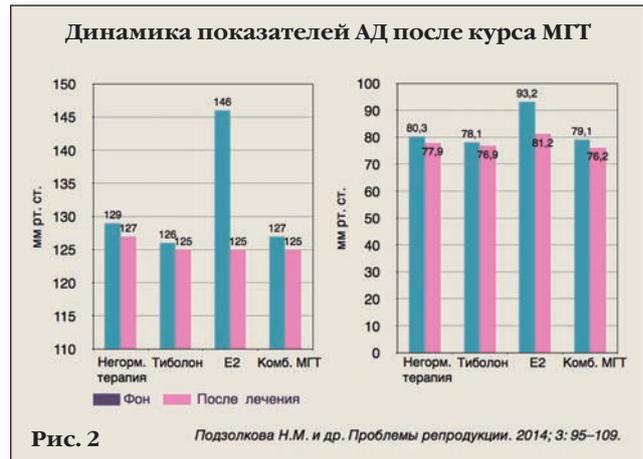




0,9 года после ГЭ развиваются вегетососудистые и психоэмоциональные проявления, аналогичные климактерическому синдрому, в среднем через 2,1 года после ГЭ – единичные метаболические нарушения, а также изменения суточного профиля АД, и, если ничего не предпринять, в среднем через 3,8 года после ГЭ развиваются полиметаболические нарушения и артериальная гипертензия.

На первый план выступают изменения, связанные с недостаточностью яичников, однако обращает на себя внимание то, что сохранение как яичниковой ткани, так и яичника приводит к практически идентичному симптомокомплексу. Однако почему так происходит? Для того чтобы ответить на этот вопрос, были изучены показатели эстрадиола после ГЭ, но они оставались в пределах референсных значений. И все же, почему сохраняется симптоматика? Были оценены уровни биогенных аминов, концентрации которых оказались повышенными (рис. 1). Кроме того, обнаружены признаки митохондриальной дисфункции. Данные нарушения могут свидетельствовать о комплексной дисфункции гипоталамических структур и продолговатого мозга, проявляющихся нарушениями центральной регуляции пищевого поведения и вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, которые лежат в основе развития синдрома вегетативной дистонии, артериальной гипертензии и метаболического синдрома, и могут выступать наряду с проявлениями митохондриальной дисфункции в качестве отдельных звеньев патогенеза развития «синдрома хирургической менопаузы».

Таким образом, как отметила проф. Н.М.Подзолкова, становится обоснованным назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве патогенетиче-



ской терапии «синдрома хирургической менопаузы». В данном исследовании было показано, что МГТ оказывает положительный эффект на основные компоненты метаболического синдрома, развитие и прогрессирование которого характерно для женщин с хирургической менопаузой. На фоне 6 мес курса МГТ отмечены: снижение систолического и диастолического АД (рис. 2), нормализация суточного ритма АД; улучшение показателей липидного (рис. 3) и углеводного обмена; уменьшение жесткости и увеличение податливости сосудистой стенки. Все это приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с хирургической менопаузой.

Менопауза: нарушение когнитивной функции и изменения настроения?

МГТ снижает риск развития деменции в 2 раза

Профессор биологической психологии в Национальной школе спорта, физических упражнений и медико-санитарных дисциплин в университете Лафборо (Великобритания) **Eef Hogervorst** рассказала, что в менопаузе и перименопаузе женщины часто жалуются на перемены настроения и нарушение познавательных процессов. В контексте пре-, пери- и постменопаузальных периодов это происходит из-за недостаточной продукции половых гормонов, что может влиять на головной мозг.

Эстрогены оказывают протективное действие на мозговую ткань: стимулируют церебральный кровоток, разветв-

ление сети дендритов (посредством фактора роста нервной ткани), защищают от оксидативного стресса и токсичности А-бета, воздействуют на фактор, влияющий на процессы гибели/выживания и функционирования нейронов, модулируют высвобождение нейротрансмиттеров.

Вопрос заключается в том, должны ли проблемы с памятью, переменчивость настроения и депрессия лечиться



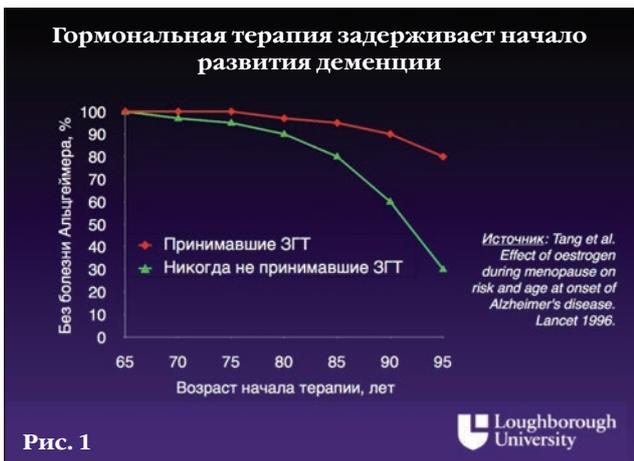


Рис. 1

после менопаузы эстрогенными или другими гормональными препаратами. Клиницисты отмечают улучшение настроения после использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Как отметила проф. E.Hogervorst, важным моментом являются снижение когнитивной функции после менопаузы и влияние на нее гормональной терапии. В 2000 г. нами были опубликованы результаты наблюдательных исследований взаимосвязи гормональной терапии с риском развития деменции, которые показали, что риск деменции снижается почти в 2 раза, когда женщина после менопаузы получает гормональную терапию. Важно, что в данной когорте те женщины, которые принимали гормоны, показывали лучший результат, если до этого они вели здоровый образ жизни. Tang и соавт. опубликовали результаты исследования, которые показали, что гормональная терапия задерживает начало развития деменции (рис. 1). Чем дольше женщина получает гормональную терапию, тем дольше удается оттянуть развитие деменции.

Самая распространенная форма деменции – болезнь Альцгеймера, которая характеризуется потерей памяти, неспособностью функционировать в повседневной жизни.

Как известно, гормональная терапия получила негативные отзывы после того, как несколько исследований с участием женщин, находящихся в периоде постменопаузы по меньшей мере 15 лет, показали существование связи между применением гормональной терапии и увеличением риска развития деменции и болезни сосудов.

Проф. E.Hogervorst рассказала, что существует «теория смещения здоровых клеток» (Brinton-Diaz, 2008), которая заключается в следующем: если нейроны здоровы, то эстрогены оказывают защитное действие, если же нейроны повреждены, эстрогены ускоряют патологию, нарушая нор-

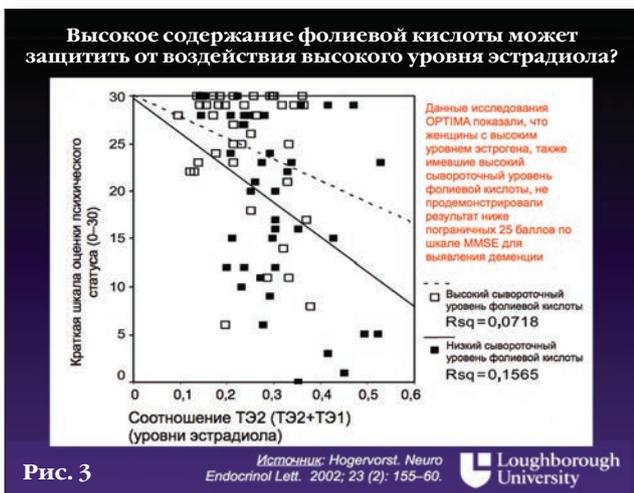


Рис. 3



Рис. 2

мальную деятельность кальциевых каналов или митохондрий, и приводят к апоптозу. Таким образом, если патология уже есть, то при назначении эстрогенов она только усилится. Однако назначение эстрогенов может оказывать защитное действие и поддерживать здоровые клетки при их применении в возрасте, близком к возрасту наступления естественной менопаузы.

Duffy (2003 г.) описаны результаты рандомизированного контролируемого исследования (3 мес, n=36), в котором экстракты изофлавонов сои 60 мг в день улучшали когнитивную функцию независимо от симптомов менопаузы. Однако в данном исследовании участвовали женщины в возрасте 50–65 лет. В другом исследовании было показано, что такой эффект с возрастом и при длительном применении уменьшается.

Интересны результаты исследования ухудшения памяти у пожилых и связанных с этим факторами риска (SEMAR). Исследование было проведено в Индонезии с участием 719 женщин из сельских и городских районов острова Ява (68% женщин в возрасте от 52 до 99 лет). Изучали зависимость употребления разных видов сои и риска развития деменции. Было показано, что у женщин старше 68 лет потребление тофу, содержащего большое количество фитоэстрогенов, увеличило риск деменции на 30%. Употребление же темпе сократило риск на 20%. Следует отметить, что тофу изготавливается из соевого творога, а темпе – из ферментированных цельных бобов сои и содержит высокие уровни фолиевой кислоты и В12. Как известно, при болезни Альцгеймера сывороточный уровень фолиевой кислоты ниже. Также известно, что, если у женщины повышенный уровень эстрогена, у нее повышен риск деменции, но, оказывается, снизить этот риск может высокий уровень фолатов в крови (рис. 3).

Для подтверждения этой теории были проведены опыты на крысах, которым выполнили овариэктомию и давали темпе. Темпе улучшил память у грызунов при нахождении пути из лабиринта. Был сделан вывод, что на когнитивные функции влияют уровни не только эстрогенов, но и фолатов.

В заключение своего доклада E.Hogervorst еще раз подчеркнула, что повышение уровня эстрогенов не защищает головной мозг, если терапия начата в пожилом возрасте. Остается под вопросом, в какой степени естественная менопауза повышает риск депрессии и когнитивных функций. Если гормональная терапия начата у пожилых женщин, то она имеет только короткий срок объективных положительных эффектов на познавательную функцию (3–4 мес), после чего эффекты могут обратиться вспять. Но может потребоваться терапия хирургической менопаузы до наступления возраста естественной менопаузы (50 лет). Защитная роль фолиевой кислоты (метилирование ДНК/эпигенетики) во время терапии (фито)эстрогенами требует изучения (Hogervorst, 2003; Irsan, 2013, 2014).

Генитоуринарный менопаузальный синдром: новая терминология, обоснование и дискуссия



Заслуженный деятель науки РФ, президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов России и Российской ассоциации по менопаузе, д-р мед. наук, проф. **Вера Петровна Сметник** заметила, что используемые в настоящее время термины «атрофический кольпит (вагинит)», «вульво-вагинальная атрофия», «урогенитальные расстройства» не полностью отражают истинную этиопатогенетическую сущность и клиническую картину изменений в мочеполовом тракте в постменопаузе. В связи с этим совет директоров Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин (ISSWSH) и совет попечителей Североамериканского общества по изучению менопаузы (NAMS) выступили инициаторами пересмотра терминологии.

Проф. В.П.Сметник ознакомила с определением генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. ГУМС включает сухость, жжение во влагалище; диспареунию; сексуальные нарушения: снижение lubricации, дискомфорт, боль при половой жизни; нарушения мочеиспускания: рецидивирующие инфекции мочевых путей, недержание мочи.

Как отметила В.П.Сметник, частота ГУМС высока – от 25% в фазе менопаузального перехода до 50% – в постменопаузе (В.Е.Балан, 2006; S.Parish, 2013). Сексуальная дисфункция повышается в 4 раза: диспареуния – 64%, снижение либидо – 64%, избегание интимной связи – 58% (K.Levine и соавт., 2008; J.Simon и соавт., 2014). Доля сексуально активных женщин в 60–69 лет составляет 44,9%, 70–79 лет – 28,2% (M.Gass и соавт., 2011). Частота встречаемости недержания мочи у женщин от 40 до 60 лет составляет 24%, после 60 – более 30%, после 70 – более 40%. Распространенность недержания мочи зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 51,4% при длительности менопаузы более 20 лет.

Проф. В.П.Сметник напомнила, что диагностика ГУМС включает: осмотр пациентки; гинекологическое исследование; инструментально-лабораторные методы (определение вагинального pH>5,0, определение индекса созревания вагинального эпителия, PAP-тест, микробиологи-

ческое исследование, микробиоценоз влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза).

Алгоритм обследования женщин с нарушениями мочеиспускания включает следующие этапы:

- I – анамнез, специальный опросник, анкета, дневник мочеиспускания;
- II – общий осмотр, гинекологическое исследование, функциональные пробы;
- III – комплексное уродинамическое исследование;
- IV – ультразвуковое исследование с трехмерной реконструкцией изображения, магнитно-резонансная томография, цистоскопия.

Одно из основных положений Всемирного консенсуса по лечению ГУМС: локальные эстрогены в низких дозах являются терапией выбора в случаях, когда клинические проявления постменопаузальных расстройств ограничены сухостью слизистой оболочки влагалища и болезненностью при половом акте. Однако существуют и открытые вопросы. Так, рекомендуется добавлять прогестины для защиты эндометрия, правда, долгосрочные исследования не проводились. Кроме того, открыт вопрос, можно ли применять эстрогены при раке молочной железы на фоне терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

Сегодня в нашей стране зарегистрировано много препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), как системных, так и локальных. По данным разных авторов, системная МГТ при ГУМС оказывает положительный эффект, который составляет от 55 до 80%. В связи с этим следует остановиться на локальных препаратах. В России более 30 лет имеется опыт применения препаратов эстриола. Сейчас уже доступны низкие дозы эстриола (0,2; 0,03 мг), препараты, содержащие лиофилизированную культуру лактобактерий, прогестерон (см. рисунок). Эстрогены улучшают кровообращение влагалища и мочевых путей, пролиферацию клеток уротелия, уменьшают секрецию активных субстанций клетками уротелия (фактора роста нервов, цитокинов, простагландинов E₂ и т.д.), увеличивают содержание α-адренорецепторов в уретре и мочевом пузыре, снижают чувствительность холинорецепторов.

В заключение следует отметить, что термин ГУМС обеспечивает точную и исчерпывающую характеристику состояния, которое часто возникает в постменопаузальном периоде и сопровождается клиническими проявлениями. Ожидается, что термин ГУМС окажется приемлемым для использования врачами общей практики, клиническими специалистами, исследователями, методистами, женщинами с наличием проявлений данного синдрома, а также средствами массовой информации и представителями общественности. Все это позволит улучшить и расширить обмен информацией, научные исследования и образовательную деятельность в области генитоуринарных нарушений и половых расстройств у женщин в менопаузе.

Локальные препараты, зарегистрированные в России

Состав	Форма выпуска
Эстриол 1,0 мг в 1 г	Крем вагинальный
Эстриол 0,5 мг	Свечи вагинальные
Лиофилизированная культура лактобактерий <i>Lactobacillus casei casei rhamnosus Doderleini</i> – 341 мг, эстриол – 0,2 мг, прогестерон – 2,0 мг	Капсулы вагинальные
Эстриол 0,03 мг, ацидофильные бактерии	Таблетки вагинальные

Сексуальная дисфункция у женщин: какие гормоны виноваты?

МТ сексуальной дисфункции препаратом Фемостон эффективна у пациенток с физиологической и хирургической менопаузой

Заведующая отделением гинекологической эндокринологии НЧУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД», врач акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, канд. мед. наук **Виктория Николаевна Касян** в своем докладе подняла не менее важную тему. Сексуальность играет большую роль в поддержании качества жизни у женщин любого возраста. В настоящее время женская сексуальность широко обсуждается в средствах массовой информации и окутана огромным количеством мифов. Так, например, считается, что полноценная сексуальная жизнь возможна только у женщин в возрасте до 30 лет.

В 1970 г. V.Masters и V.Johnson опубликовали модель сексуальности, которая для мужчин и женщин выглядела совершенно одинаково: возбуждение, плато, оргазм, разрешение. Однако это подходит для мужчин, женская сексуальность намного сложнее (рис. 1). Действительно, спонтанное сексуальное влечение может быть триггером, но в условиях эмоциональной близости с партнером, хорошего общего самочувствия и др. Достаточно много факторов модулирует сексуальность у женщин. Физиологические факторы (половые гормоны, нейротрансмиттеры, сопутствующие заболевания, прием препаратов) занимают далеко не первое место. Важную роль играют социокультурные (культурное отношение, религиозные верования) и психологические/межличностные факторы (депрессия/тревога, восприятие тела, трудности отношений, сексуальные проблемы партнера, бессонница/усталость, стресс).

К нарушениям сексуальной функции относятся:

- Нарушения влечения или интереса:
 - сниженное половое влечение (HSDD);
 - отвращение к сексу.
- Нарушения возбуждения.
- Нарушения оргазма.
- Боль во время секса:
 - диспареуния;
 - вагинизм;
 - боль, не связанная с коитусом.

Среди причин женской сексуальной дисфункции можно выделить психическое здоровье и взаимоотношения, психогенные (эмоциональный стресс, депрессия, прошлый сексуальный опыт, низкая самооценка), сосудистые (повышенное артериальное давление), нейрогенные (сахарный диабет, операции на тазовом дне и др.), гормо-

нальные (роль эстрогенов и андрогенов), ятрогенные (прием лекарств – антидепрессанты, биологически активные добавки, глюкокортикоиды, наркотики и пр.). Фундаментом женской сексуальности являются психическое здоровье и взаимоотношения с партнером. Наличие всех этих причин необходимо учитывать при установлении диагноза сексуальной дисфункции.

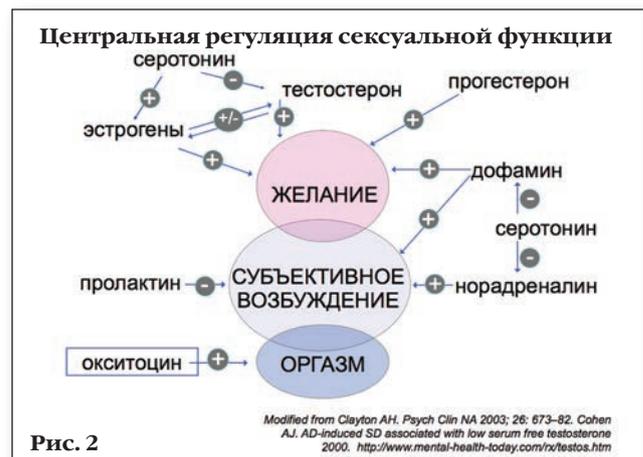
В.Н.Касян рассказала, что распространенность женской сексуальной дисфункции достаточно велика. Так, сниженное половое влечение наблюдается у 9–14% женщин, расстройств возбуждения – 17%, сниженное увлажнение – 5–28% и др.

Для выявления сексуальной дисфункции у женщин существует большое количество опросников (FSFI, DSDS, FSDS и др.). Можно задать пациентке простые прямые вопросы по поводу изменения количества и качества сексуальной активности или удовольствия, затем уточнить факторы риска. Необходимо провести физикальное обследование (определить системные или локальные факторы). Не последнее место занимают лабораторные исследования: фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, пролактин, тиреоидная функция, тестостерон, глобулин, связывающий половые стероиды.

В регуляции сексуальной функции участвует большое число эндогенных веществ (рис. 2). Так, дофамин играет роль в регуляции желаний, норадреналин и серотонин посредством изменения работы нейромедиаторов модулируют субъективное возбуждение и оргазм. Важная роль в регуляции сексуальности отдается половым гормонам – эстрогенам, ответственным за женственность, и андрогенам, ответственным за либидо и желание.

Согласно общепринятой точке зрения, наибольшая частота сексуальной дисфункции у женщин отмечается после наступления менопаузы, но на самом деле это не так. Действительно, вазомоторные и эмоционально-психологические симптомы в климактерии и проявления вульвовагинальной атрофии оказывают негативное влияние на сексуальную сторону жизни, в связи с чем назначение местной и системной терапии женскими половыми гормонами способствует ее коррекции.

В.Н.Касян обратила особое внимание на то, что сложная природа женской сексуальной функции требует использования холистического подхода в лечении, поскольку де-



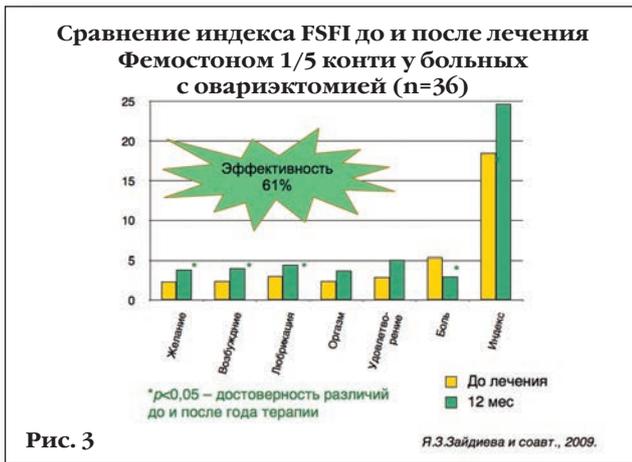


Рис. 3



Рис. 4

фицит гормонов не является единственной причиной сниженного сексуального желания. Фармакотерапия должна сочетаться с психологическими методиками для достижения наилучшего результата.

Фармакотерапия женской сексуальной дисфункции включает назначение:

- половых гормонов;
- антидепрессантов;
- DHEAS местно (при диспареунии);
- ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа: на фоне антидепрессантов;
- флибансерина (агонист 5-HT_{1A} и антагонист 5-HT_{2A}, исследования продолжаются);
- лечение боли: трициклические антидепрессанты, блокаторы Ca²⁺-каналов, габапентин, местные анестетики.

Назначение системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) может купировать достаточно много факторов женской сексуальной дисфункции. При МГТ уменьшаются вазомоторные жалобы, нормализуются сон и настроение. МГТ способствует устранению генитоуринарного синдрома (вульвовагинальной атрофии, рецидивирующих кольпитов, циститов и в итоге – диспареунии), который наблюдается чуть менее чем у 50% пациенток в менопаузе.

Как отметила В.Н.Касян, хорошим примером эффективности МГТ является исследование Я.З.Зайдиевой и соавт., в котором было показано, что при лечении препаратом Фемостон® 1/5 конти больных с овариэктомией эффективность в устранении женской сексуальной дисфункции составляла 61% (рис. 3), а у пациенток с физиологической менопаузой – 58% (рис. 4).

Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России

Российские гинекологи выбирают пероральный путь приема МГТ

Заслуженный деятель науки РФ, президент Ассоциации гинекологов-эндокринологов России и Российской ассоциации по менопаузе, д-р мед. наук, проф. **Вера Петровна Сметник** в начале своего доклада обратила внимание на данные Росстата, согласно которым из общего числа женщин в России (39 млн) основную группу составляют женщины в возрасте от 44 до 64 лет – 21,6 млн. После появления результатов исследований WHI (The Women's Health

Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин) и освещения их средствами массмедиа отмечается резкое снижение применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) во всем мире. В этой ситуации возможны два сценария: отрицание МГТ или пересмотр результатов WHI. В течение последних 10 лет проводились анализ и реанализ результатов, и в 2014 г. были опубликованы всемирные рекомендации и принят консенсус по важности МГТ.



Рис. 1

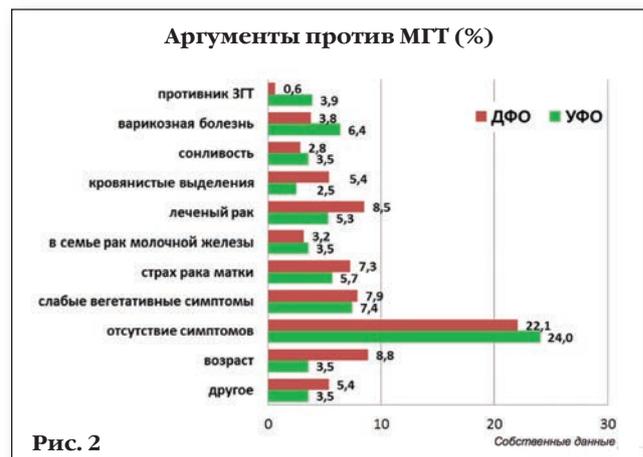


Рис. 2

Интересны данные IMS (International Menopause Society – Международное общество по менопаузе) 2008 г. по применению МГТ в разных странах. Данные показали, что в России МГТ назначается очень редко: так, из 21 млн «целевых» женщин в возрасте 45–64 лет МГТ получали в 2008 г. только 130 769. В связи с этим, как отметила проф. В.П.Сметник, было решено провести исследование, которое бы показало, насколько часто врачи-гинекологи (женщины) старше 40 лет принимают МГТ. Во всех федеральных округах были распространены анонимные анкеты, в которых учитывались возраст, репродуктивная функция, семейный статус, индекс массы тела, физическая активность, использование гормональной контрацепции, личный и семейный анамнез. Кроме того, оценивали, принимают ли участники исследования МГТ, а также изучали аргументы против ее проведения.

Проф. В.П.Сметник представила частоту приема МГТ гинекологами Дальневосточного (ДФО) и Уральского (УФО) федеральных округов России с учетом частоты использования гормональной контрацепции. В ДФО (n=283) МГТ принимают 21,1%, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 56,7%; в УФО (n=317) МГТ – 34,6%, КОК – 48,1%. При анализе оснований для приема МГТ было выявлено, что на первое место выходили вазомоторные симптомы, профилактика остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и др. (рис. 1). При этом все симптомы доминировали в УФО. Эти данные сравнили с последними результатами подобного исследования, проведенного в Италии. Выяснилось, что в Италии основанием для приема МГТ более чем в 60% случаев были вазомоторные симптомы.

В российском исследовании было показано, что в обоих округах наиболее часто врачи-гинекологи выбирали пероральный путь введения МГТ (в УФО – 87,9–90,0%, ДФО – 91,3–95,8%). Оценивали длительность приема МГТ: более 58,8% принимают МГТ более 1 года.

Ведущими причинами для прекращения МГТ были кровянистые выделения (в УФО – 4,6%, ДФО – 2,4%), рекомендации других специалистов, как правило врачей-онкологов (в УФО – 4,0%, ДФО – 2,4%), прибавка массы тела (в УФО – 4,0%, ДФО – 3,9%).

Интересны результаты изучения аргументов против МГТ, основным из них стало отсутствие симптомов (рис. 2).

Менопаузальная гормональная терапия и рак яичника

Причинно-следственная связь между МГТ и раком яичника остается недоказанной

Клинический адъюнкт-профессор кафедры акушерства и гинекологии Сиднейской школы медицины, Университет Сиднея, глава Клиники по проблемам менопаузы и нарушений менструального цикла при Королевской больнице Северного Берега (Royal North Shore Hospital), президент Международного общества по менопаузе, проф. **Rod Baber** посвятил свой доклад такой проблеме, как рак яичника. Как он отметил, сегодня рак яичника занимает 7-е место в мире по распространенности среди рака у женщин. Это 8-я, наиболее частая причина смерти от рака. У 1 из 78 женщин рак яичника будет диагностирован в возрасте до 85 лет. Пожизненный риск составляет 1,5 на 100 человек. Кроме того, заболеваемость увеличивается с возрастом, наибольшая (80%) наблюдается у женщин старше 50 лет. Рак яичника наиболее широко распространен в Европе и Северной Америке и реже встречается в Азии.

Считается, что факторами риска рака яичника являются более частая овуляция, отсутствие беременностей, пожилой возраст, ожирение, генетические мутации BRCA1 и BRCA2,



В итальянском исследовании получены практически похожие данные.

Как рассказала проф. В.П.Сметник, было проведено сравнение частоты приема МГТ гинекологами в некоторых федеральных округах России и странах Западной Европы. В России наиболее часто гинекологи принимают МГТ в УФО (34,6%), на втором месте – Центральный федеральный округ (Москва). Однако эти показатели уступают данным, например, из Германии (более 90%), Швеции (88,0%), Великобритании (66,2%) и Италии (56,0%).

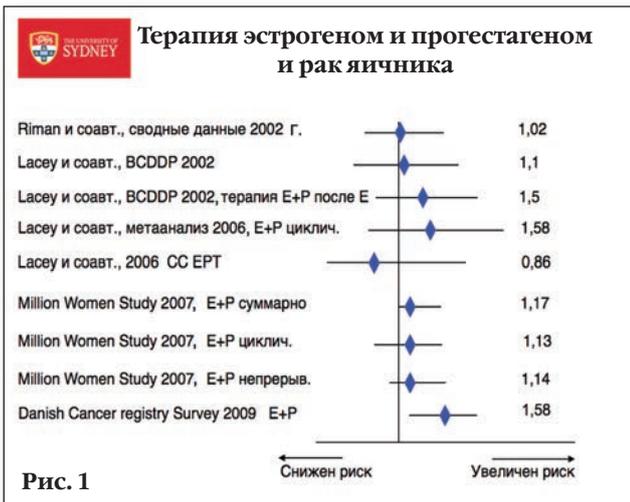
Важно отметить эволюцию терапии менопаузальных расстройств (рис. 3). Сегодня в России доступна вся традиционная МГТ. Однако особые надежды сегодня возлагаются на тканеспецифический эстрогеновый комплекс, что важно для пациентов со склонностью к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке.

Таким образом, представленный анализ показывает, в каких направлениях необходимо проводить образовательные программы для врачей с целью повышения их собственной мотивации, приверженности МГТ и, соответственно, мотивации к назначению МГТ пациенткам для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни женщин в России.

менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Можно выделить и протективные факторы. Среди них перевязка труб, гистерэктомия, применение контрацептивов, большое количество беременностей/родов в анамнезе и кормление грудью.

Проф. R.Baber ознакомил с результатами исследований, целью которых было изучение эпидемиологии МГТ и рака яичника. Первое такое исследование было проведено в 1987 г. в Великобритании (4544 женщины). Оно показало, что после 5,6 года применения МГТ относительный риск (ОР) составил 1,43 (95% доверительный интервал – ДИ 0,62–2,82), т.е. был недостоверным. Результаты последующих исследований свидетельствовали о провоцирующем влиянии заместительной гормональной терапии (ЗГТ), однако они могут лишь отражать случайное или селективное назначение ЗГТ пациенткам с высоким риском, т.е. женщинам в перименопаузе с выраженными симптомами.





В 2000 г. был опубликован метаанализ 15 гетерогенных исследований типа случай–контроль. ОР рака яичника при эстрогензаместительной терапии составил 1,1 (95% ДИ 0,9–1,3), т.е. был недостоверным. Не было показано явной зависимости от дозы или длительности ЗГТ. В США было проведено 4 исследования, которые выявили относительно гомогенный ОР 1,3 (95% ДИ 1,0–1,6). Все вместе эти исследования не свидетельствуют о взаимосвязи между эпителиальным раком яичника и эстрогензаместительной терапией.

В 2007 г. в Великобритании было проведено масштабное исследование MWS (The Million Women Study) с участием 1 млн женщин. ОР рака яичника при ЗГТ составил 1,2. Было показано, что ОР не увеличивался при приеме ЗГТ менее 5 лет независимо от того, что пациентки получали – эстрогены или эстрогены + прогестагены. Кроме того, ОР был одинаков как при монотерапии эстрогенами, так и при приеме эстрогенов с прогестагенами. При терапии ЗГТ более 5 лет риск увеличивался у 0,04% женщин.

Если соотнести результаты основных исследований, становится ясно, что существует незначительный риск развития рака яичника при ЗГТ только эстрогенами. Однако при соотнесении результатов исследований, в которых применяли эстроген с прогестагеном, видно, что риска развития рака яичников нет (рис. 1).

Даже в рандомизированном исследовании WHI (The Women's Health Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин) с участием 16 608 женщин при терапии эстроген + прогестин ОР рака яичника составил 1,58 (95% ДИ 0,77–3,24). Не было влияния на гистологический класс, стадию или степень рака, не было связи с длительностью терапии или комплаентностью.

Прогестагены: влияние на молочную железу и эндометрий

Выбор гестагенного компонента для МГТ может быть важным фактором в контексте риска РМЖ

Председатель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета университетской клиники Мюнстера в Германии, проф. **Ludwig Kiesel** в своем докладе затронул важную тему – влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на молочную железу и эндометрий, что изучалось в ряде исследований. Хотя защитная роль



В 2015 г. опубликован метаанализ 52 эпидемиологических исследований. Основные результаты получены в проспективных исследованиях (последний прием ЗГТ экстраполирован вперед на 4 года). Было показано, что из 12 110 женщин, применявших ЗГТ, у 6601 (55%) развился рак яичника. ОР для применяющих ЗГТ составил 1,43 (95% ДИ 1,31–1,56), для применяющих ЗГТ или недавно завершивших прием – 1,37 (95% ДИ 1,29–1,46). После отмены терапии риск снижался со временем, но у пациенток, длительно применявших ЗГТ, оставался высоким еще в течение 10 лет. ОР составил 1,25 (95% ДИ 1,07–1,46). Было показано абсолютное увеличение заболеваемости на 1 на 1 тыс. пациенток после 5 лет применения и, возможно, 1 дополнительная смерть на 1700 пациенток. Важно отметить, что только в двух проспективных исследованиях обнаружили статистически достоверную связь между раком яичника и ЗГТ эстрогенами. В ретроспективных исследованиях увеличение риска не прослеживается. Степень риска также зависит от возраста пациенток (рис. 2). Так, прослеживается увеличение ОР с увеличением возраста.

Таким образом, как заметил проф. R.Baber, во всех когортных и исследованиях по типу случай–контроль сообщается об ОР, равном около 1. В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании (WHI) не было отмечено значимого увеличения риска. Крупный метаанализ, тщательно проведенный, имеет ряд недостатков: неполные данные, различные результаты для разных подтипов рака, нет зависимости от дозы или длительности и других установленных факторов риска. Причинно-следственная связь между МГТ и раком яичника остается недоказанной.



прогестагенов на эндометрий известна уже в течение долгого времени, воздействие данных препаратов на молочную железу до сих пор остается не столь очевидным.

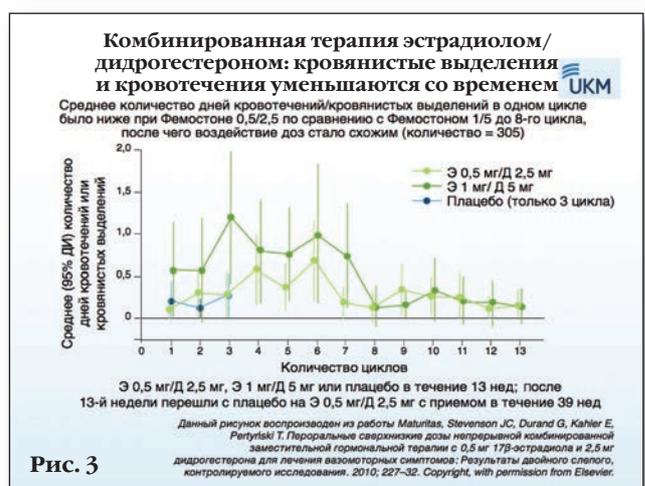
Проф. L.Kiesel рассказал про недавно проведенное французское когортное исследование E3N, в котором сравнивали разные прогестины в контексте риска развития рака мо-



лочной железы (РМЖ). В группах, получавших монотерапию эстрогенами или комбинированную эстроген-прогестагенную терапию, номегэстрола ацетат, дидрогестерон, промгестон, увеличения риска РМЖ выявлено не было. При терапии медрогестеном, хлормадиноном и медроксипрогестероном ацетатом (МПА) риск РМЖ был увеличен. Авторы пришли к выводу, что результаты позволяют предположить – выбор гестагенного компонента для МГТ может быть важным фактором в контексте риска РМЖ.

В другом, финском, когортном исследовании с участием женщин старше 50 лет, применяющих комбинированную МГТ 6 мес и более, после 5 лет терапии препараты, содержащие комбинацию эстрогена и дидрогестерона, не ассоциировались со значительным увеличением риска РМЖ по сравнению с отсутствием МГТ. Использование других комбинаций ассоциировалось с увеличенным риском по сравнению с отсутствием МГТ (рис. 1). В соответствии с результатами французского исследования E3N данные результаты позволяют предположить, что повышенный риск РМЖ, возможно, не является одинаковым для всех прогестагенов. Это же было показано и в последнем исследовании SECILE: в нем риск РМЖ возрастал при добавлении к эстрогену синтетического прогестагена (относительный риск – ОР 1,72) и производных тестостерона (ОР 3,35) по сравнению с комбинацией эстроген + натуральный прогестерон (ОР 0,80). В исследовании сравнивали разные прогестины в контексте риска развития РМЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что риск РМЖ зависит от типа прогестина, входящего в состав комбинированной эстроген-прогестагенной терапии.

Показано, что монотерапия эстрогенами вызывает дозозависимую пролиферацию эндометрия и злокачественность. Женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой обычно рекомендуется принимать прогестагены при назначении МГТ, что было выявлено в результате 3-летнего многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PEPI (The Postmeno-pausal Estrogen/Progestin Interventions – Влияние эстрогена/прогестина на женщин в постменопаузе). Среди женщин, принимавших монотерапию конъюгированным лошадиным эстрогеном, у 62% развились некоторые виды гиперплазии эндометрия и у 34% – сложная гиперплазия или атипия. Число аномальных образцов биопсии, характеризующихся наличием атипичных клеток, было низким для женщин, принимающих комбинированные препараты, при этом разница была незначительной между плацебо и любым из трех комбинированных препаратов. Авторы пришли к выводу, что женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой, которые получают эстрогенную МГТ, следует использовать схемы с содержанием прогестагенного компонента для защиты эндометрия. Прогес-



стаген может назначаться либо в последовательном режиме во II фазу менструального цикла на 14-й день каждого цикла, либо в виде непрерывного режима с эстрогенами.

Проф. L.Kiesel отметил, что подобрать лечение, соответствующее индивидуальным потребностям женщины, позволяет препарат Фемостон® (эстрадиол/дидрогестерон), который является пероральным лекарственным препаратом для МГТ, доступен в разных дозировках и режимах (рис. 2). Женщинам в постменопаузе, у которых со дня последней менструации прошло по меньшей мере 6 мес, Фемостон® 1/10 и Фемостон® 2/10 рекомендован в циклическом режиме для терапии симптомов дефицита эстрогенов. Женщинам в постменопаузе, у которых со дня последней менструации прошло по меньшей мере 12 мес, Фемостон® 1/5 рекомендован в непрерывном режиме для терапии симптомов дефицита эстрогенов. Фемостон® 1/10, 2/10 и 1/5 рекомендован для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе при наличии высокого риска переломов в случае непереносимости или наличия противопоказаний к другим лекарственным средствам, одобренным для профилактики остеопороза.

Комбинация эстрадиол/дидрогестерон имеет доказанный профиль безопасности, заметил проф. L.Kiesel. Так, воздействие комбинированной терапии эстрадиолом/дидрогестероном на профиль кровотечения оценивалась в исследовании 313 женщин, которые ощутили 50 приливов и более умеренной или тяжелой степени на предшествующей неделе (рис. 3). Интенсивность кровотечения или кровянистых выделений была преимущественно легкой. У большинства женщин совсем не было кровотечений или кровянистых выделений в ходе исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания и менопаузальная гормонотерапия

Время старта МГТ после наступления менопаузы влияет на риск ССЗ

Клинический адъюнкт-профессор кафедры акушерства и гинекологии Сиднейской школы медицины, Университет Сиднея, президент Международного общества по менопаузе, проф. **Rod Baber** в своем докладе поднял тему влияния менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

ССЗ поражают более 1/2 женщин старше 50 лет и представляют собой основную причину смерти женщин. Известно, что заболеваемость ССЗ с возрастом увеличивается, однако у женщин дополнительный риск накладывает наступление менопаузы. Связано это с изменениями обмена липидов, глюкозы, артериального давления и реактивности сосудов – все это происходит в постменопаузе. После наступления менопаузы наблюдаются нежелательные изменения состава тела – увеличивается доля андроида жира при снижении доли гинекоидного жира. Менопауза запускает негативные изменения со стороны многих метаболических и сердечно-сосудистых факторов. Конечно же, старение само по себе несет негативные метаболические эффекты, но в сочетании с менопаузой, дополняя друг друга, увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и диабета. Таким образом, терапевтическое воздействие на метаболические и менопаузальные факторы может снижать риск данных заболеваний.

В ряде исследований показано, что МГТ способна снизить сердечно-сосудистую заболеваемость. Особенно хорошо это показано на фоне терапии эстрогенами. Связано это с оксидом азота (NO), выделяемым эндотелиальными клетками и играющим ключевую роль в поддержании здоровья сосудов. NO ингибирует адгезию моноцитов и тромбоцитов, подавляет захват липопротеидов низкой плотности, расслабляет клетки гладкой мышечной ткани и ингибирует пролиферацию клеток гладких мышц. Благодаря влиянию эстрогенов на NO активируются все эти механизмы.

Однако, как отметил проф. R.Baber, следует учитывать действие прогестагенов при комбинированной МГТ, поскольку они по-разному влияют на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, в исследовании M.Adams и соавт. (1997 г.) было показано, что применение конъюгированных эстрогенов (СЕЕ) увеличивает потокопосредованную вазодилатацию сосудов, тогда как добавление к СЕЕ медроксипрогестерона ацетата (МПА) подавляет ее. Поэтому очень важен правильный выбор прогестагена.

Еще одним важным фактором успешности МГТ являются сроки ее проведения. Так, в исследовании Rossouw, опубли-

кованном в 2007 г., было показано, что время старта МГТ после менопаузы значительно снижает риск ССЗ (рис. 1).

Проф. R.Baber обратил внимание на важность оценки влияния МГТ на развитие тромбозов и инсульта. Кроме того, риск увеличивается по мере увеличения дозы, возраста, индекса массы тела и является наивысшим в 1-й год терапии. По данным обсервационных исследований, на фоне низкодозированной трансдермальной терапии риск венозной тромбозии (ВТЭ) или инсульта не увеличивается (рис. 2). Следует иметь в виду и тот факт, что риск ВТЭ во многом зависит от типа прогестагена и длительности его приема.

Есть доказательства кардиопротективного действия МГТ, если она начата непосредственно в период менопаузы («окно возможности»). Это подтверждено в исследовании ELITE (Early and Late Intervention – Раннее и позднее вмешательство), в котором 504 женщины были рандомизированы на группы до 6 лет менопаузы («рано») и более 10 лет («поздно»). Пациенткам назначали эстроген – пероральный микронизированный эстрадиол 1 мг ± вагинально гель Р4 – 10 дней. Через 5 лет изучали толщину комплекса интима-медиа сонной артерии (СИМТ) и проводили оценку когнитивной функции. Были показаны значимые различия СИМТ в группах эстрадиола и плацебо среди рандомизированных «рано». В группе рандомизированных «поздно» различий СИМТ не было.

Как сказал проф. R.Baber, авторы последнего Кохрановского обзора подтверждают, что терапию МГТ следует начинать в возрасте 50–59 лет или в пределах 10 лет после последней менструации. В обзор включены результаты 19 исследований, 40 410 женщин в постменопаузе. Показано, что у женщин, начинающих МГТ и находящихся менее 10 лет в постменопаузе, относительный риск (ОР) смерти от ССЗ составляет 0,70 (95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,95), ИБС – 0,52 (95% ДИ 0,29–0,96), ВТЭ – 1,74 (95% ДИ 1,11–2,73). Увеличения риска инсульта в этой группе не наблюдалось. У женщин же, начинающих МГТ и находящихся более 10 лет в постменопаузе, отсутствуют доказательства какого-либо влияния на ИБС или сердечно-сосудистую смерть, ОР ВТЭ составил 1,96 (95% ДИ 1,37–2,80), инсульта – 1,21 (95% ДИ 1,06–1,38). Таким образом, авторы данного обзора воздерживаются от того, чтобы рекомендовать МГТ для первичной кардио-профилактики.

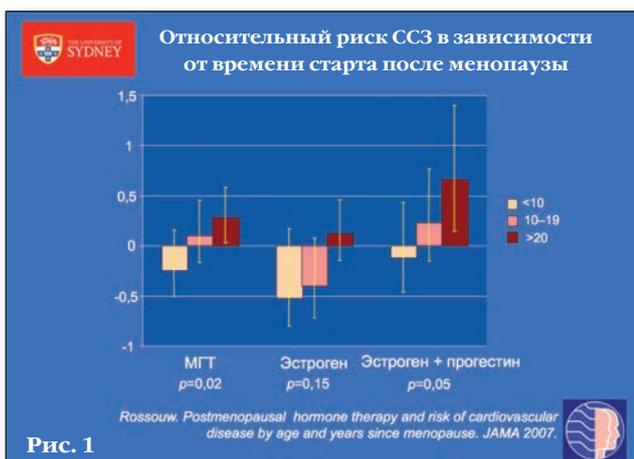


Рис. 1



Рис. 2

Клинико-фармакологические особенности гестагенов: взгляд клинического фармаколога

Прогестаген отвечает за безопасность МГТ

Евгения Валерьевна Ших, д-р мед. наук, проф. кафедры клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, напомнила, что воздействие на климактерические симптомы и факторы риска при проведении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) обеспечивается наличием в препарате эстрогена. Однако при применении только эстрогенов увеличивается риск пролиферации клеток (и эндометрия, и молочной железы). Прогестерон и его аналоги способствуют естественному торможению пролиферации и запускают процесс отслойки созревшего эндометрия. Таким образом, именно прогестаген обеспечивает безопасность МГТ.

Проф. Е.В.Ших напомнила, что гестагены (прогестины) представляют собой вещества, которые подобно прогестерону способны трансформировать эндометрий, подвергнутый воздействию эстрогенов, в секреторное состояние. В настоящее время существует огромное количество гестагенов, в комбинированной терапии используются дидрогестерон, медроксипрогестерон ацетат (МПА), дроспиренон, левоноргестрел, тиболон.

Поскольку стероидные рецепторы неспецифичны, стероидные препараты могут связываться с разными рецепторами, поэтому при выборе прогестагенов следует ориентироваться на степень сродства к рецепторам. Поскольку речь идет о препаратах для МГТ, то основной фармакодинамический эффект будет связан с силой связи препарата с прогестероновыми рецепторами. Связь с другими рецепторами рассматривается как побочный эффект.

Самую слабую связь с прогестероновыми рецепторами имеют тиболон и его метаболиты. Тиболон неспецифичен и выступает как агонист всех типов стероидных рецепторов примерно в равной степени (как к эстрогенам, так и прогестерону). Он имеет высокую связь с белком-переносчиком стероидных гормонов. Клинически наблюдаемый проанδροгенный эффект тиболона связан не с повышением в плазме крови уровня тестостерона, а со снижением уровня глобулинсвязывающих половых стероидов.

Связь средней силы с прогестероновыми рецепторами имеет дроспиренон, который является производным спиронолактона, обладает неспецифическим действием: гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным. Дроспиренон неспецифично взаимодействует с рецепторами: стимулирует рецепторы

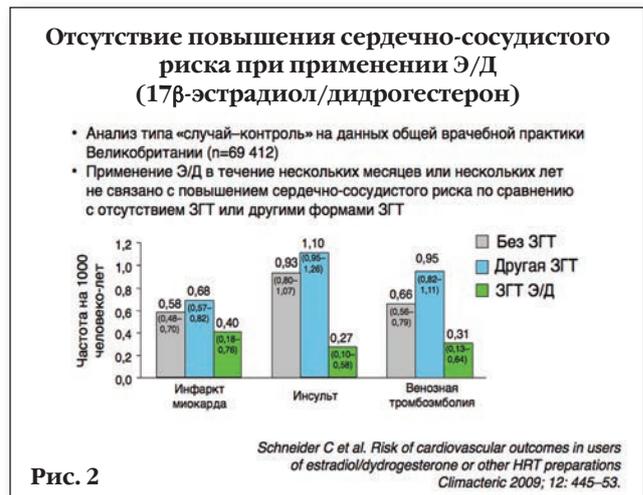
как эстрогенов, так и прогестагенов. Нежелательные явления включают гиперкалиемию, венозную тромбоземболию, неоплазию печени и повышение артериального давления.

В группу препаратов, имеющих сильное сродство к прогестероновым рецепторам, входят полусинтетические (прогестерон, дидрогестерон) и синтетические (МПА, левоноргестрел и норэтистерон) прогестагены.

Проф. Е.В.Ших рассказала, что было предложено множество синтетических оральных производных прогестерона, однако при их назначении наблюдаются андрогенизация, задержка жидкости в организме, изменение уровня липопротеинов высокой плотности, головная боль, нарушения настроения. Существует также вероятность тератогенного действия. Широко обсуждается исследование WHI (The Women's Health Initiative – Инициатива во имя здоровья женщин), которое выявило, что применение конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) + МПА приводит к повышению риска венозной тромбоземболии, ишемического инсульта, рака молочной железы (РМЖ). Однако в настоящее время не решен вопрос о том, могут ли комбинации препаратов, отличные от КЛЭ/МПА, например, с использованием прогестерона или дидрогестерона, приводить к результатам, отличным от результатов исследования WHI.

Известно, что прогестерон и дидрогестерон эффективно предотвращают гиперплазию эндометрия. Так, в исследованиях, в которых проводилась биопсия эндометрия, распространенность гиперплазии при применении дидрогестерона была ниже ожидаемой спонтанной частоты, т.е. находилась между 0 и 2%. Таким образом, основная цель комбинации с прогестагеном – предотвращение гиперпролиферации эндометрия – может быть достигнута путем применения дидрогестерона. В противоположность дидрогестерону и синтетическим прогестинам, широко используемым в заместительной гормональной терапии (ЗГТ), прогестерон может не обеспечивать достаточной защиты эндометрия у отдельных больных в связи с чрезмерным метаболизмом.

При выборе прогестагена важна оценка риска развития РМЖ. По данным двух исследований, применение



дидрогестерона или прогестерона может быть предпочтительным по сравнению с другими прогестинами (рис. 1).

Однако какой гестаген выбрать для МГТ – прогестерон или дидрогестерон? Проф. Е.В.Ших обратила внимание присутствующих на результаты исследования E3N, которые показали, что микронизированный прогестерон может быть не столь мощным, как другие прогестины, в отношении предотвращения вызванного эстрогенами рака эндометрия у женщин в постменопаузе. Всасывание прогестерона, даже в микронизированной форме после перорального введения, очень вариабельно, и биодоступность невелика. Дозы прогестерона выше терапевтических небезопасны, особенно для женщин, склонных к задержке жидкости и повышению артериального давления.

Дидрогестерон представляет собой ретропрогестерон, т.е. стереоизомер прогестерона. В результате этой оптической изомерии дидрогестерон имеет несколько иные фармакологические свойства. Так, по сравнению с прогестероном дидрогестерон не влияет на уровни липопр-

теинов высокой плотности, водно-электролитный баланс и коагуляцию. Комбинации эстрадиола/дидрогестерона (Дюфастон®) не оказывают влияния на уровень глюкозы натощак. Применение дидрогестерона улучшает чувствительность к инсулину, в отличие от других прогестагенов, при применении в комбинации с эстрогеном. Дидрогестерон может снижать тромбогенный эффект эстрогенов, вероятно, через выраженную активацию фибринолитической системы, а также через специфические противовоспалительные эффекты. Комбинация эстрадиол/дидрогестерон также показала уменьшение сердечно-сосудистого риска, даже ниже, чем при отсутствии МГТ (рис. 2).

Таким образом, комбинация эстрадиола с дидрогестероном, как отметила проф. Е.В.Ших, позволяет избежать гиперпролиферации эндометрия, сохранить положительное влияние эстрадиола (т.е. эффективное подавление климактерических симптомов и предотвращение переломов вследствие остеопороза) и снизить наиболее важные риски, связанные с прогестагенным компонентом схем МГТ.

Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации

В.В.Коренная[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Основной метод диагностики внутриматочной патологии на амбулаторном этапе – ультразвуковое исследование органов малого таза. Несмотря на высокую точность и специфичность, ложноположительные или ложноотрицательные результаты, по данным разных авторов, могут встречаться в 20–30% случаев. Уточнить состояние цервикального канала и полости матки, а также одновременно провести терапию – по принципу «увидел – вылечи» – «see-and-treat» (англ.) – в амбулаторных условиях возможно при помощи офисной (амбулаторной) гистероскопии. Опыт преподавания теоретических и практических навыков офисной гистероскопии на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (rmapo@mail.ru) показал, что обучение данной методике занимает короткий срок, позволяя быстро внедрить ее выполнение в повседневную практику амбулаторного врача.

Ключевые слова: офисная гистероскопия, внутриматочная патология, стационарзамещающие технологии.

✉ drkorennya@mail.ru

Для цитирования: Коренная В.В. Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 28–31.

Outpatient hysteroscopy. Practical recommendations

V.V.Korennya[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The main method of diagnosis of endometrial pathology is outpatient ultrasonography (US) of the pelvic organs. Despite the high accuracy and specificity, false-positive or false-negative results, according to different authors, can occur in 20-30% of cases. To clarify the status of the cervix and uterus, as well as simultaneously provide treatment (the principle of «seeandtrear» (Eng.)) office hysteroscopy can be used. Our experience in teaching theoretical and practical skills of office hysteroscopy in the department of obstetrics and gynecology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education (rmapo@mail.ru) showed that learning this technique takes a short period of time and allows its rapid integration into the daily practice of ambulatory physician.

Key words: office hysteroscopy, endometrial pathology, stationary substitution technology.

✉ drkorennya@mail.ru

For citation: Korennya V.V. Outpatient hysteroscopy. Practical recommendations. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 28–31.

Выполнение первой гистероскопии датируется 1896 г. [5], когда у пациентки с кровавыми выделениями из половых путей Pantaleoni обнаружил и удалил полип эндометрия, используя специально сконструированный для этого диагностический тубус и металлическую пластину для освещения полости матки отраженным светом (рис. 1).

Отсутствие качественной оптики, осветителей и инфузومات долгое время сдерживало развитие гистероскопии. Потребовалось более 25 лет, чтобы технический прогресс смог «догнать» и удовлетворить потребности врачей. В 1925 г. Rubin впервые выполнил гистероскопию при помощи сконструированного ранее цистоскопа и предложил использовать разные среды для расширения матки [6]. Наиболее активное развитие процедура получила в 1970–80-е годы, когда появились инфузматы и специальное электрохирургическое оборудование. С 2000 г. S.Vetocchi внедрил выполнение гистероскопии в амбулаторных условиях без анестезии и вспомогательных ин-

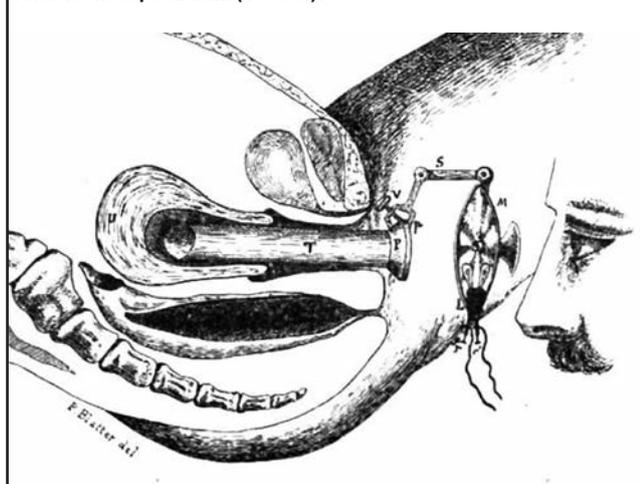
струментов [1–4], применяя только мини-гистероскоп. Уже через 4 года его опыт проведения операции офисной гистероскопии (ОГ) составил почти 5 тыс. процедур. Это дало возможность рассматривать ОГ как одну из важнейших стационарзамещающих технологий [7], а вагиноскопическую методику выполнения операции считать эталонной при проведении данного вмешательства.

Обеспечение

Для проведения диагностической ОГ необходимо наличие: гистероскопа, диагностического тубуса, обеспечивающего приток и отток жидкостной среды, полых трубок и гистеропомпы, осветителя и светового кабеля, камеры и монитора.

Для проведения внутриматочных операций помимо этого потребуются: тубус с рабочим каналом для инструмен-

Рис. 1. Гистероскопия (1898 г.).



Сравнительная характеристика жестких гистероскопов

Производитель	Размеры жестких офисных гистероскопов
AlphaScope (Johnson & Johnson)	Оптика – 1,9 мм
	Диагностический тубус – 3,5 мм
	Рабочий канал – до 7 Fr
Ubipack (Sopro Comeg)	Оптика – 2,7 мм
	Диагностический тубус – 3 мм
	Тубус с рабочим каналом – 4 мм
Офисный гистероскоп (Karl Storz)	Рабочий канал – до 5 Fr
	Оптика – 3 мм
	Тубус с рабочим каналом – 4 мм
V.I.O.H (Karl Storz)	Рабочий канал – до 5 Fr
	Оптика – 3 мм
	Тубус с рабочим каналом – 4 мм
TROPHYscope (Karl Storz)	Оптика в сочетании с тубусами (меняющийся диаметр) – 2,9–3,7–4,4 мм
	Рабочий канал – до 5 Fr

тов, механические инструменты (зажим, щипцы, ножницы), электрохирургический блок и электрохирургические инструменты.

Выбор типа гистероскопа (диагностический или операционный) определяется тем, какие задачи стоят перед врачом. Однако, как показывает практика, редко кто ограничивается только диагностическими возможностями гистероскопии.

При выборе гистероскопа стоит помнить о том, что выраженность болевого синдрома напрямую зависит от его диаметра (см. таблицу) [8] и применяемой дилатационной среды.

Боль выражена меньше при использовании жидкостных сред по сравнению с газом. Также она снижается при применении гибких или полужестких гистероскопов. Однако в рутинной практике гибкие гистероскопы используются редко, так как жесткие инструменты имеют больший срок службы и более универсальны. В своей практике мы применяли преимущественно AlphaScope (Johnson & Johnson, США), Ubipack (Sopro Comeg, Германия) и TROPHYScope (Karl Storz, Германия). Диагностическая ценность ОГ не уступает традиционной. Несмотря на меньший диаметр, современные мини-гистероскопы дают возможность получить качественное изображение с углом обзора как 0° (AlphaScope), так и 30° (Ubipack).

Показания

Показанием для проведения ОГ становятся гиперпластические процессы эндометрия и миометрия, аномалии развития внутренних половых органов, синдром Ашермана, нарушения менструального цикла, бесплодие и привычные репродуктивные потери, контроль проведенного ранее хирургического и гормонального лечения, выполнение стерилизации и удаление инородного тела из полости матки.

Противопоказания для ОГ – острые воспалительные заболевания тазовых органов, наличие заболеваний, передающихся половым путем, инвазивный рак шейки матки, маточная беременность.

Относительные противопоказания к ОГ – состояния, при которых ухудшается визуализация полости матки. Например, наличие менструации или обильного маточного кровотечения. Также относительное противопоказание – рак эндометрия, стеноз цервикального канала и размеры удаляемой патологии (полипов и миом) более 2 см.

При проведении плановой ОГ у пациенток с бесплодием оптимальными сроками вмешательства является период «имплантационного окна», а во всех остальных ситуациях – ранняя фаза пролиферации.

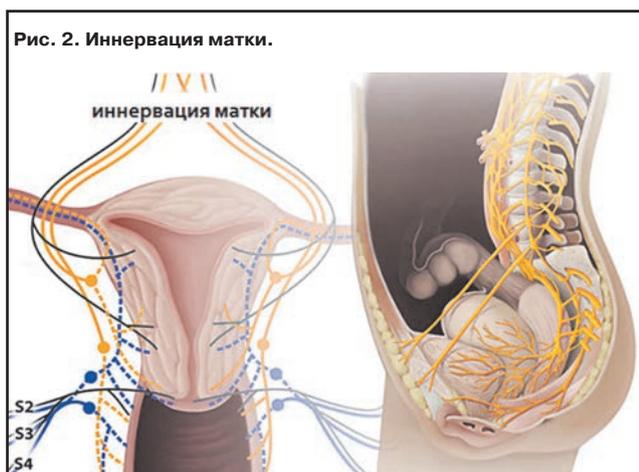
Техника

Одним из заблуждений при проведении ОГ является мнение, что ее нельзя выполнить без дополнительной анестезии или анальгезии и без применения вспомогательных инструментов. В результате нарушается классическая вагиноскопическая техника, что приводит к увеличению болезненности и дискомфорта пациентки.

В действительности исследования показывают, что при использовании гистероскопов, специально предназначенных для ОГ, у женщин с правильно определенными показаниями даже в отсутствие местной анестезии дискомфорт во время операции незначителен [9, 10].

Болезненность разных этапов ОГ не одинакова и определяется характером иннервации матки (рис. 2).

Наибольшая концентрация нервных окончаний имеется в области внутреннего зева и устьев маточных труб. Поэтому именно данные зоны сильнее реагируют на растяжение и давление. С учетом этого целесообразно соответствующим образом модифицировать технику операции, о чем пойдет речь дальше.



Итак, при проведении ОГ пациентка укладывается в литотомическое положение. Головной конец кушетки во время процедуры всегда должен находиться в несколько приподнятом положении. Предварительной обработки наружных половых органов и влагалища антисептиками не требуется.

Гистероскоп вводится в задний свод влагалища. После расправления стенок влагалища физиологическим раствором, осмотра его стенок и влагалищной порции шейки матки гистероскоп продвигается в сторону цервикального канала. Нормальная анатомия канала предполагает его щелевидную форму, расположенную горизонтально (по отношению к хирургу). Многие офисные гистероскопы имеют овальное сечение в поперечнике (рис. 3), для того чтобы при повороте инструмента на 90° он мог пройти своим наименьшим размером вдоль цервикального канала.

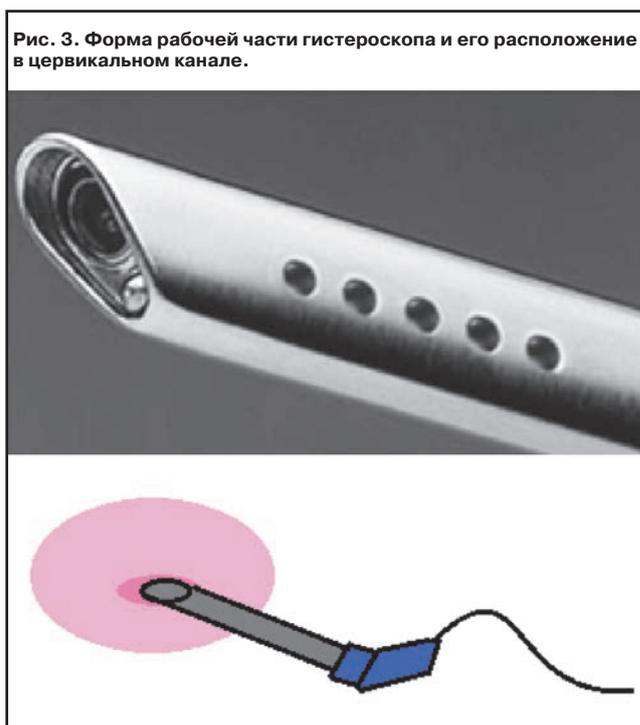
Для снижения болезненности ОГ на этом этапе важно продвигать гистероскоп медленно и плавно. Также можно рекомендовать использовать физиологический раствор, подогретый до 36°C. При сложности прохождения через канал можно применять механические инструменты, чтобы немного расширить его.

После прохождения через внутренний зев гистероскоп поворачивается обратно на 90° в стандартное положение, и полость матки расширяется за счет поступающего физиологического раствора. Во избежание развития вазовагального рефлекса, сопровождающегося понижением давления, нарушением ритма сердца, потемнением в глазах, «дурнотой», а также для снижения болевых ощущений внутриматочное давление должно повышаться медленно и не превышать 80–120 мм рт. ст. В идеальной ситуации процедура должна проводиться с минимально возможным давлением. После того как полость матки расширилась, выполняется обзорная гистероскопия: осмотр задней, передней и боковых стенок, устьев маточных труб, перешеечной области, а также расположения, характера и размера полипов, миом или иной патологии. Это позволяет спланировать правильную последовательность последующих хирургических шагов.

Время, затрачиваемое на хирургический этап, должно быть адекватно поставленной задаче. Единых стандартов в этом вопросе нет, но общепринятым считается, что хирургический этап не должен превышать 30–40 мин – этого достаточно, для того чтобы удалить большинство полипов или миом диаметром до 3 см [11].

Некоторые хирургические приемы

При проведении диагностической гистероскопии у пациенток с бесплодием достаточно взятия биопсии эндометрия и оценки проходимости труб при помощи «пузырькового» теста или эхографического контроля.



Проведение прочих вмешательств требует большего опыта и владения некоторыми хирургическими приемами.

Среди них стоит упомянуть о «слайсинге» (англ. slice – нарезать кусочками) [12]. Он позволяет удалить даже большие полипы путем постепенного отрезания небольших частей, начиная от свободного конца к основанию полипа. Иссеченные кусочки целесообразно удалять сразу же, чтобы они не перекрывали обзор операционного поля.

Выбор инструмента – механического или электрохирургического – зависит от клинической ситуации. Электрохирургические инструменты, применяемые при ОГ, – биполярные, поэтому ими можно работать без смены среды в физиологическом растворе. Они ускоряют работу хирурга и позволяют прижигать мелкие кровоточащие сосуды, что в итоге улучшает визуализацию. Однако у женщин, планирующих беременность, или при «тонком» эндометрии некоторые исследователи рекомендуют применение обычных инструментов, не приводящих к термическому повреждению тканей [13].

При удалении субмукозных узлов в первую очередь рассекается их капсула, а затем пошагово удаляется весь узел. Для упрощения миомэктомии применяются гидромассаж матки и введение утеротоников (окситоцин 1–2 МЕ) в шейку матки или внутривенно.

Еще один хирургический прием, применяемый при миомэктомии, называется OPPIuM (Office Preparation of Partially Intramural Myomas – офисная подготовка частично интрамуральных миом) [14]. Он используется при удалении миоматозных узлов с центрипетальным ростом. Процедура проводится за 1–3 мес до назначенной резекции миоматозного узла. Вмешательство ограничивается круговым рассечением его капсулы. Данная манипуляция приводит к тому, что миоматозный узел преимущественно интрамурального постепенно переходит в субмукозный тип.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что ОГ является не только полезным инструментом для терапии миом, но и важным диагностическим методом оценки полости матки после миомэктомии. Нами было проанализировано 186 контрольных исследований у пациенток после лапаротомных и лапароскопических миомэктомий в тех ситуациях, когда операции проходили со вскрытием поло-

сти матки (17%) или удалялись крупные (34%) или множественные миомы (49%). Контрольная гистероскопия рекомендовалась на 6-й месяц после операции. В 10–25% наблюдений у таких женщин в послеоперационном периоде мы отмечали формирование синехий в полости матки. Основным фактором риска их формирования было вскрытие полости матки.

Разделение синехий – одно из наиболее сложных вмешательств во внутриматочной хирургии. Нарушенное анатомическое взаимоотношение внутри полости матки не всегда позволяет успешно провести процедуру в один этап. Среди пациенток с синдромом Ашермана для ОГ целесообразно отбирать женщин с 1–2-й степенью заболевания. Пациентки с выраженной облитерацией полости матки нуждаются в проведении традиционной гистероскопии, в ряде случаев – под контролем лапароскопии [15]. При разделении синехий можно рекомендовать применение ножниц, а не электрохирургических инструментов.

Достаточно несложна в исполнении метропластика при наличии внутриматочной перегородки. Она может выполняться как ножницами, так и биполярным электродом. Перед процедурой необходимо убедиться в том, что у пациентки именно перегородка, а не неполное удвоение матки. В последнем случае при необходимости оперативного лечения женщину целесообразно направлять в стационар.

Послеоперационное ведение больных зависит от характера выполненного вмешательства. Однако в подавляющем большинстве случаев они не нуждаются в обезболивающей, спазмолитической или гемостатической терапии. Лишь 30% пациенток отмечают скудные кровяные выделения после ОГ [16] или легкий дискомфорт в нижних отделах живота. Антибактериальная терапия назначается редко и по профилактической схеме.

ОГ ассоциирована с крайне низкой частотой таких осложнений, как кровотечение, воспаление, перфорация матки [17]. Во многом это связано с тем, что все манипуляции, в том числе вхождение в полость матки, не являются «слепыми», а осуществляются под контролем зрения.

Заключение

Амбулаторная (офисная) гистероскопия – высокоинформативный, малоинвазивный метод диагностики и лечения внутриматочной патологии, позволяющий сократить объем и время догоспитального обследования и исключить необоснованное стационарное лечение пациенток, сократить сроки снижения трудоспособности женщин.

Широкие возможности, предоставляемые ОГ в диагностике и терапии синехий, полипов, миом, бесплодия, не

оставляют сомнений в ее значимости. Сложно представить, какая другая методика в гинекологии имеет столь большие перспективы развития в рамках расширения амбулаторно-поликлинической помощи.

Литература/References

1. Di Spiezo Sardo I, Bramante MS et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Rep Update* 2008; 14 (2): 101–19.
2. Serden SP. Diagnostic hysteroscopy to evaluate the cause of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27 (2): 277–86.
3. Gebauer G, Hafner A, Siebzehnrybl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (2): 59–63.
4. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4 (2): 255–8.
5. Cohen S, Greenberg JA. Hysteroscopic morcellation for treating intrauterine pathology. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4 (2): 73–80.
6. Valle RF. Hysteroscopy in the evaluation of female infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137 (4): 425–31.
7. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31 (3): 641–54, xi.
8. Cicinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17 (6): 703–8.
9. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11 (1): 59–61.
10. Carta G, Palermo P, Marinangeli F et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (3): 360–4. Doi: 10.1016/j.jmig.2012.01.017. Epub 2012 Mar 3.
11. Vleugels M. Hysteroscopic procedures in the office. *Gyn Endoscopy* 2001; 10.
12. Filiz T, Doğer E, Corakçı A et al. The efficacy, cost and patient satisfaction of classic versus office hysteroscopy in cases with suspected intrauterine space occupying lesions with 3-dimension ultrasound and abnormal uterine bleeding. *J Türk Ger Gynecol Assoc* 2009; 10: 189–93.
13. Cararach M, Penella J, Ubeda A, Labastida R. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope. *Hum Reprod* 1994; 9 (1): 87–9.
14. Bettocchi S, Di Spiezo Sardo A, Ceci O et al. A new hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural myomas in office setting (OPPIuM technique): A pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16 (6): 748–54. Doi: 10.1016/j.jmig.2009.07.016.
15. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия. Атлас и руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2014. /Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. Gisteroskopiia. Atlas i rukovodstvo. M.: GEOTAR-Med, 2014. [in Russian]
16. Gulumser C, Narvekar N, Pathak M et al. See-and-treat outpatient hysteroscopy: an analysis of 1109 examinations. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 423–9.
17. Van Kerkvoorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (4): 494–7. Doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: drkorennyaya@mail.ru

Профилактика недостатка цинка у беременных женщин

Е.В.Ших^{✉1}, А.А.Махова¹, Л.Ю.Гребенщикова²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²ГБУЗ Областной клинический перинатальный центр им. Е.М.Бакуниной. 170036, Россия, Тверь, Санкт-Петербургское ш., д. 115, к. 3

Прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) во II и III триместрах беременности, а также на протяжении всего срока беременности обеспечивает в плазме крови родильниц физиологический уровень изучаемых микронутриентов (В₁, В₁₂, В₉, цинк). Прием ВМК только в III триместре беременности является достаточным для обеспечения в плазме крови родильниц физиологического уровня витаминов С, В₂, В₆, А, Е и достаточным для обеспечения физиологического уровня витаминов В₁, В₁₂, В₉, цинка.

Одним из наиболее сложных микроэлементов в плане коррекции уровня является цинк. Прием цинка в составе Мульти-табс Перинатал в дозе, соответствующей пищевой суточной потребности (15 мг), приводит к достоверному повышению концентрации в плазме крови через 2–3 ч после приема. Для обеспечения физиологического уровня необходимо, начиная не позже чем со II триместра беременности, проводить прием ВМК, содержащих цинк в дозе, не превышающей пищевую суточную потребность.

Ключевые слова: витаминно-минеральный статус, беременность, цинк, продолжительность приема, витаминно-минеральные комплексы.

✉chih@mail.ru

Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Гребенщикова Л.Ю. Профилактика недостатка цинка у беременных женщин. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 32–36.

Preventing zinc deficiency in pregnant women

E.V.Shikh^{✉1}, A.A.Makhova¹, L.Yu.Grebenshchikova²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2; ²E.M.Bakunina Regional Clinical Perinatal Center. 170036, Russian Federation, Tver, Sankt-Peterburgskoe sh., d. 115, k. 3

Vitamin-mineral complexes (VMC) in the II and III trimester of pregnancy and during the whole period of pregnancy provides in a blood plasma the physiological levels of micronutrients studied (B₁, B₁₂, B₉, zinc). Receiving only VMC in the III trimester is sufficient to provide a blood plasma with physiological levels of vitamins C, B₂, B₆, A, E, and insufficient to provide a physiological level B₁, B₁₂, B₉, zinc.

One of the most difficult in terms of trace elements level correction is zinc. Receiving zinc composition Multi-tabs Perinatal at a dose corresponding to daily food requirement (15 mg), results in a significant increase in plasma concentrations 2–3 h after intake. To ensure the necessary physiological level, starting no later than in the II trimester a VMC containing zinc at a dose not exceeding the daily nutritional requirement.

Key words: vitamin and mineral status, pregnancy, zinc, duration of administration, vitamins and minerals.

✉chih@mail.ru

For citation: Shikh E.V., Makhova A.A., Grebenshchikova L.Yu. Preventing zinc deficiency in pregnant women. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 32–36.

Питание матери является наиболее значимым внешним фактором для исхода беременности, обеспечивает накопление микронутриентов в депо, формирование органов и жизненно важных функций у плода. Особое внимание уделяют изучению взаимосвязи внутриутробного обеспечения плода витаминами и минералами с последующим интеллектуальным и физическим развитием младенца. Для беременных потребность в микронутриентах на 25% выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Исследования лаборатории обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН свидетельствуют о том, что дефицит микронутриентов имеют от 50 до 70% беременных женщин. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – 13–50%, каротиноидов – 25–94% на фоне относительно удовлетворительной обеспеченности витаминами А и Е [1–3].

Витаминно-минеральный статус родильниц в зависимости от времени и длительности приема витаминно-минеральных комплексов

Нами проведено собственное исследование по изучению витаминно-минерального статуса у 388 здоровых родильниц. Из числа обследованных 57 – не принимали витаминно-минеральные комплексы (ВМК) во время беременности; 331 принимала ВМК в разные периоды времени. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М.Бакуниной» совместно с кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».

Количественное определение витаминов А, Е, группы В проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, прибор Shimadzu (LC-6A, детектор SPD-6A), колонка Диасорб – 130-С16Т (4×250 мм, 7 мкм), объем петли дозатора 100 мкл. Ультрафиолетовое детектирование осуществляли при длине волны 254 нм. Витамин С в плазме крови определяли по методу Фармера и

Эйбт. Метод определения основан на редуцирующей способности этого витамина, при его определении используют окислительно-восстановительную реакцию между аскорбиновой кислотой и 2,6-дихлорфенолиндофенолом в кислой среде. При этом интенсивно окрашенный реагент переходит в бесцветную лейкоформу.

Количественное определение цинка проводили в лаборатории фармакокинетики филиала «Клиническая фармакология» ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАМН в соответствии с методическими рекомендациями «Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой» (29.06.2003 МУК 4.1.1483-03).

Среди женщин, не принимавших ВМК, в среднем по группе отмечено уменьшение ниже физиологического уровня содержания в плазме крови фолиевой кислоты – 5,8±0,5 нг/л (норма 6–25 нг/л); цианокобаламина – 167,7±18,4 пг/мл (норма 180–900 пг/мл); цинка – 0,72±0,12 мкг/мл (0,8–1,2 мкг/мл). На нижней границе физиологической нормы отмечалось содержание тиамин – 25,6±3,2 нг/мл; рибофлавина – 54,3±5,6 нг/мл, пиридоксина – 7,4±0,9 нг/мл, витамина Е – 9,1±0,3 мкг/мл.

Статистически значимых различий в обеспеченности микронутриентами между родильницами, не принимавшими ВМК и принимавшими ВМК только в I или только во II триместрах беременности, не выявлено (табл. 1).

В среднем по группе обследованных родильниц, не принимавших ВМК в III триместре беременности, концентрация в плазме крови была ниже нормы для цианокобаламина – 176,05±16,9 пг/мл (норма 180–900 пг/мл) и цинка – 0,72±0,12 (норма 0,8–1,2 мкг/мл). На нижней границе нормы отмечена концентрация тиамин 26,7±2,5 нг/мл (норма 22–44 нг/мл), фолиевой кислоты – 6,2±0,8 нг/мл (норма 6–25 нг/мл).

Наиболее часто у рожениц, не принимавших ВМК в III триместре беременности, встречается дефицит фолиевой кислоты (86,4%), цианокобаламина (52,7%) и цинка (49,5%). Также достаточно часто, практически у каждой 4-й, отмечался дефицит тиамина (26,3%), рибофлавина (27,07%), пиридоксина (23,85%). Дефицит аскорбиновой кислоты в среднем выявлен у 18,2% беременных женщин, дефицит витамина Е – у 10,9% и дефицит витамина А – у 6%.

Прием ВМК во II и III триместрах беременности, а также на протяжении всего срока беременности обеспечивает в плазме крови рожениц физиологический уровень изучаемых микронутриентов (В₁, В₁₂, В₉, цинка). Прием ВМК только в III триместре беременности является достаточным для обеспечения в плазме крови рожениц физиологического уровня витаминов С, В₂, В₆, А, Е и недостаточным для обеспечения физиологического уровня витаминов В₁, В₁₂, В₉, цинка.

Одним из наиболее сложных микроэлементов в плане коррекции уровня является цинк.

При отсутствии дополнительного поступления цинка в составе ВМК в течение III триместра беременности сниженная обеспеченность этим микроэлементом наблюдалась у рожениц в 30,9–51,4% случаев, при поступлении только в III триместре беременности – в 30,9%; при приеме ВМК во II и III триместрах – в 3,3%; при приеме ВМК на протяжении всей беременности – в 1,7% случаев [4].

Согласно данным литературы распространенность умеренного дефицита цинка среди беременных и кормящих женщин высока во всем мире, особенно в развивающихся странах, где она составляет около 82% [5].

Физиологическая роль цинка в организме беременной и новорожденного

Последствия дефицита цинка для матери

Тяжелый дефицит цинка у матери ассоциируется со спонтанными абортными и врожденными пороками развития (в том числе с анэнцефалией), в то время как более умеренные формы дефицита связываются с низкой массой тела при рождении, задержкой внутриутробного развития и преждевременными родами. Важно то, что более мягкие формы дефицита цинка также были ассоциированы с осложнениями родовой деятельности, в том числе с длительным или неэффективным первым этапом родов и

затяжным вторым этапом, преждевременным излитием околоплодных вод, а также необходимостью оперативного пособия при родоразрешении. Эти осложнения, в свою очередь, ухудшают материнское и перинатальное здоровье, поскольку они приводят к увеличению риска разрывов у роженицы, высокой кровопотери, инфекции, мертворождению, неонатальной асфиксии (низким баллам по шкале Апгар), респираторному дистрессу и неонатальному сепсису [6].

Влияние содержания цинка на продолжительность беременности

Одной из причин увеличения массы тела новорожденных при приеме цинка их матерями во время беременности является влияние цинка на продолжительность беременности. Продолжительность беременности зависит от многих факторов. Однако в ряде экспериментальных исследований при экспериментальном материнском дефиците цинка у животных было показано снижение ее продолжительности [7], что, скорее всего, отражает роль цинка в эстрогензависимой экспрессии генов, координирующих сроки и прогрессирование беременности [8].

Эффекты дополнительного приема цинка на продолжительность беременности и частоту преждевременных родов были изучены в клинических исследованиях. В 5 исследованиях дополнительный прием цинка увеличил среднюю продолжительность беременности на 0,3–1,0 нед, в 3 исследованиях произошло удлинение беременности на 0,5 нед. Три исследования выявили снижение частоты преждевременных родов (менее 37 нед) на 18–36% и два сообщили о снижении на 80–83%. В двух исследованиях было сообщено о 66–85% снижении частоты преждевременных родов до 32 нед гестации. Эти результаты указывают на небольшой, но стабильный эффект дополнительного приема цинка на среднюю продолжительность беременности, что, вероятнее всего, объясняет увеличение антропометрических показателей новорожденных из-за prolongации времени, проведенного внутриутробно [9].

Нейробиохимическое развитие

Цинк является эссенциальным веществом для центральной нервной системы (ЦНС), развитие которой происхо-

Таблица 1. Витаминно-минеральный статус беременных женщин по изучаемым компонентам в зависимости от времени приема ВМК

Группы беременных женщин	В ₁ , нг/мл	В ₂ , нг/мл	В ₆ , нг/мл	В ₁₂ , пг/мл	В ₉ , нг/мл	С, мкг/мл	А, мкмоль/л	Е, мкг/мл	Цинк, мкг/мл
<i>Не принимавшие ВМК в III триместре беременности</i>									
Не принимавшие ВМК (n=37)	25,6±3,2	54,3±5,6	7,4±0,9	167,7±18,5	5,8±0,5	8,3±1,4	1,5±0,1	9,1±0,3	0,72±0,12
Принимавшие ВМК во время I триместра беременности (n=39)	26,7±1,9	61,3±6,2	7,9±0,8	170,3±23,5	6,6±0,7	8,2±0,9	1,5±0,2	8,9±0,6	0,73±0,1
Принимавшие ВМК во время II триместра беременности (n=43)	27,4±1,9	60,9±5,2	8,1±1,1	175,3±15,6	6,1±0,9	8,7±1,2	1,3±0,4	10,4±0,6	0,71±0,12
Принимавшие ВМК во время I и II триместра беременности (n=43)	26,9±2,7	62,4±6,7	8,7±1,9	190,9±22,4	6,3±1,1	7,9±1,3	1,2±0,4	9,7±1,1	0,73±0,15
Среднее значение	26,7±2,5	59,9±5,7	8,02±1,0	176,05±16,9	6,2±0,8	8,3±1,1	1,4±0,3	9,5±0,7	0,72±0,12
<i>Принимавшие ВМК в III триместре беременности</i>									
Принимавшие ВМК во время III триместра беременности (n=55)	26,7±4,2	171,4±14,7	12,4±2,3	205±18,9	6,9±1,5	12,4±2,3	1,2±0,3	10,5±0,5	0,8±0,1
Принимавшие ВМК во время I и III триместров беременности (n=53)	32,4±3,7	175,7±20,3	12,2±3,1	432±25,4	10,1±1,7	12,7±2,7	1,5±0,3	10,6±0,9	0,83±0,13
Принимавшие ВМК во время II и III триместров беременности (n=61)	35,7±3,9	215±15,8	23,4±3,7	550±30,7	15,4±2,7	12,5±2,9	1,5±0,3	12,7±1,6	0,93±0,14
Принимавшие ВМК во время I, II и III триместров беременности (n=57)	37,5±3,5	221,6±17,8	24,5±3,8	589±32,5	15,7±3,2	12,8±3,1	1,5±0,25	12,9±1,5	1,07±0,15
Среднее значение	33,07±3,8	195,8±16,5	18,12±3,4	444±26,7	12,02±2,5	12,6±2,7	1,4±0,3	11,7±1,2	0,9±0,14
Норма в плазме крови	22–44	40–250	5–30	180–900	6–25	4–15	0,6–2,0	8–16	0,8–1,2

дит внутриутробно и в последующие годы жизни. Цинкзависимые ферменты участвуют в критических процессах репликации клеток, необходимых для роста мозга; белки – цинковые пальцы обеспечивают структуру мозга и имеют важное значение для работы синапсов; цинкзависимые нейротрансмиттеры в мшистой системе волокон гиппокампа необходимы для функции памяти. Кроме того, цинк участвует в метаболических процессах, которые, в конечном итоге, влияют на функцию ЦНС: на транспорт гормонов, связывание рецепторов и производство предшественников нейромедиаторов [10].

Негативное влияние недостатка цинка у матери на плод и младенческое неврологическое и поведенческое развитие подтверждено в экспериментальных работах у макак-резусов. Авторы изучили влияние материнского и младенческого дефицита цинка на последствия для здоровья, в том числе паттерны активности плода, двигательное развитие новорожденного и его поведение во время младенчества и полового созревания. В этих исследованиях обезьяны находились в состоянии постоянной, пограничной концентрации цинка, поскольку такой уровень воздействия имитирует дефицит цинка у человека. Используя ультразвукографические методы количественной оценки движения плода, авторы обнаружили, что у плодов при дефиците цинка у матери возрастала патологическая активность по сравнению с цинк-обеспеченными плодами [11].

Стойкая взаимосвязь выявляется между потреблением цинка беременной во II триместре и поведенческим развитием новорожденного. Учитывая эти результаты и знания о том, что фаза быстрого нейрогенеза и структурного развития ЦНС происходит во время III триместра, можно предположить, что материнский статус цинка во время II и III триместра играет особенно важное значение для обеспечения оптимального развития ЦНС плода и когнитивных функций новорожденного [12].

Осложнения беременности и родов

Легкий и умеренный дефицит цинка в организме беременной женщины ассоциируется с повышенным риском развития разных осложнений течения родов и родоразрешения. Среди осложнений выделяют: аномалии родовой деятельности; материнскую заболеваемость во время беременности и в послеродовом периоде; перинатальную заболеваемость. Эти состояния, вероятно, отражают роль цинка в поддержании иммунокомпетентности, целостности клеточных мембран, синтезе и функционировании простагландинов и эстрогензависимой экспрессии генов [13].

Связь между дефицитом цинка у матери и осложнениями беременности и родов была продемонстрирована J. Argar в экспериментальных исследованиях на животных. Искусственный дефицит цинка у крыс привел к увеличению продолжительности родов, наблюдалась высокая частота мертворождений и преждевременных отслоек плаценты, атоний матки по сравнению с контрольной группой получавших полноценную по цинку диету. Впоследствии J. Argar показал, что дополнительный прием цинка на поздних сроках беременности может предотвратить осложнения в родах. Другие исследователи наблюдали также дистоцию у цинк-дефицитных крыс и макак-резусов [14].

Высказано предположение о том, что дефицит цинка снижает количество эстрогеновых рецепторов в матке, маточных белков и щелевых контактов в матке при родовой деятельности. Вероятно, дефицит цинка снижает эстрогензависимую экспрессию генов, не нарушая собственно продукцию эстрогенов, а, скорее, нивелируя функции эстрогена с помощью эстрогеновых рецепторов, которые содержат в своем составе белки – цинковые пальцы. Таким образом, цинк имеет определяющее значение для производства маточных протеинов, которые способствуют переводу матки из пассивного состояния к сокращениям

достаточной силы для изгнания плода. Обеспеченность цинком может оказывать влияние на другие аспекты родовой деятельности, включая гормональный контроль созревания шейки матки и ее раскрытие, а также поддержание целостности плодного пузыря для предотвращения родового излития околоплодных вод [15].

Влияние дефицита цинка на эффективность родовой деятельности, изученное на животных моделях, может быть экстраполировано на человека. Было показано, что материнский дефицит цинка нарушает последовательность и эффективность родов.

Обсервационные исследования выявили взаимосвязь между низким уровнем концентрации цинка в сыворотке матери во время беременности и такими осложнениями в родах, как: преждевременное излитие околоплодных вод, отслойка плаценты, неэффективные сокращения матки; продолжительная и неэффективная родовая деятельность, которая привела к необходимости проведения оперативного пособия – наложению акушерских щипцов или кесарева сечения. Материнский дефицит цинка был связан с повышением риска преждевременного излития околоплодных вод в 3,5–7,0 раза [16]; повышением риска отслойки плаценты в 2,8 раза; 2,5-кратным увеличением риска продолжительности первого периода родов; 9-кратным повышением риска длительности течения второй стадии родов; 4-кратным повышением риска продолжительности родов более 20 ч [17, 18].

В нескольких исследованиях изучали материнскую и перинатальную заболеваемость, связанную с дефицитом цинка. Ряд исследователей обнаружили, что женщины с низкими сывороточными концентрациями цинка на 20–50% чаще страдают от разных осложнений родов, в том числе дистресса плода и материнских инфекций. Другие исследователи сообщили об увеличении риска перинатальной патологии (низкой оценке по шкале Апгар, дыхательной недостаточности, дистрессе плода, меконияльном загрязнении околоплодных вод), связанном с низким уровнем материнского статуса по цинку [19, 20].

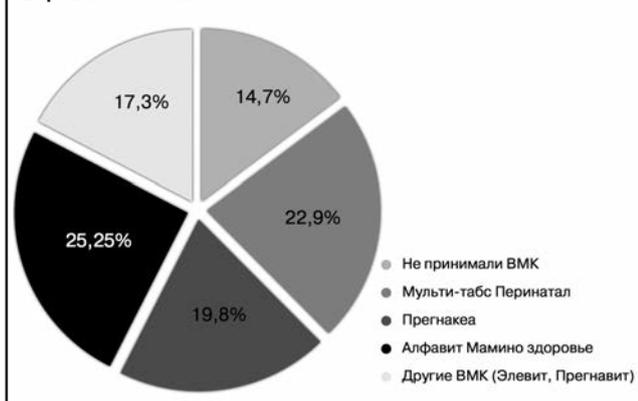
Макросомия плода

В настоящее время макросомия новорожденных в акушерстве часто представляет собой значительную проблему в связи с риском развития осложнений, недостаточным пониманием патофизиологии и планирования профилактики этой патологии. Увеличение частоты встречаемости макросомии связано с этиологией других «болезней цивилизации». Среди факторов риска макросомии лидируют избыточная материнская масса тела и соответствующие метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет типа 2 и гестационный сахарный диабет (ГСД) [21, 22].

Цинк необходим для реализации физиологических эффектов инсулина и активации транскрипции генов, в том числе транскрипции генов углеводного обмена. Хорошо известно, что симптоматика дефицита цинка отчасти сходна с диабетической симптоматикой. Дефицит цинка на фоне повышения уровня меди соответствует увеличению системного воспаления, которое часто отражается на клетках поджелудочной железы. По сравнению со здоровыми беременными концентрация меди в сыворотке крови беременных с ГСД была повышена, а концентрация цинка – снижена. В когорте из 504 беременных (210 – с гипергликемией, 294 – с нормогликемией) проведены анализ данных опросника диеты и измерение уровней цинка и селена в сыворотке крови. Диетарный прием цинка и селена, как и уровни этих микроэлементов в крови, был значительно ниже у гипергликемических пациенток [23, 24].

Очевидная важность метаболических расстройств как факторов риска макросомии позволяет предположить, что превентивные меры должны быть реализованы с момента установления факта беременности и обязательно вклю-

Рис. 1. Прием ВМК беременными женщинами на территории Тверской области.



чать рекомендации о полноценном питании, грамотной микронутриентной поддержке, в том числе рациональном применении ВМК.

Таким образом, результаты большинства исследований подчеркивают важность приема цинка во время беременности, как для предотвращения осложнений родовой деятельности, так и для обеспечения здоровья матерей и новорожденных и благополучия постнатального периода.

Приведенные данные литературы подтверждают необходимость приема во время беременности ВМК, содержащих цинк.

Анализ применяемых ВМК

Нами было проанализировано, какие ВМК использовались беременными женщинами. Наиболее часто применяемыми ВМК на территории Тверской области у обследо-

ванных беременных женщин оказались: Мульти-табс Перинатал – 89 (22,9%) женщин, Прегнакеа – 77 (19,8%), Алфавит Мамино здоровье – 98 (25,25%), другие витамины (Элевит, Прегнавит, Компливит «Мама» и др.) – 67 (17,3%); 57 (14,7%) женщин витамины не принимали (рис. 1).

Все применяемые у беременных комплексы являются витаминно-минеральными и содержат микронутриенты в рамках рекомендуемой суточной физиологической потребности (табл. 2). Цинк не входит в состав Прегнавита. В составе препарата Элевит Пронаталь содержится 7,5 мг цинка; Компливит «Мама» содержит 10 мг цинка; Алфавит Мамино здоровье (таблетка №2) – 12 мг цинка; Мульти-табс Перинатал и Прегнакеа – 15 мг цинка.

Изучение фармакокинетических параметров цинка при однократном приеме 15 мг в составе ВМК Мульти-табс Перинатал

У 18 здоровых добровольцев (небеременные женщины) проведено сравнительное исследование всасывания цинка при приеме в дозе 15 мг в составе ВМК Мульти-табс Перинатал. Сравнение концентрации цинка проведено с эндогенной концентрацией в тех же самых временных точках. Забор крови производился до приема ВМК (0), а также через 1, 2, 3, 4 и 5 ч после приема препарата.

Образцы центрифугировались, плазма отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре -35°C до проведения определения концентрации.

В исходной точке, до приема ВМК, практически нет различий в концентрации цинка. Через 1 ч после приема 15 мг цинка однократно в составе ВМК Мульти-табс Перинатал отмечается повышение концентрации цинка в плазме крови на 13,42%, однако данное увеличение не является статистически значимым. При приеме 15 мг цинка в

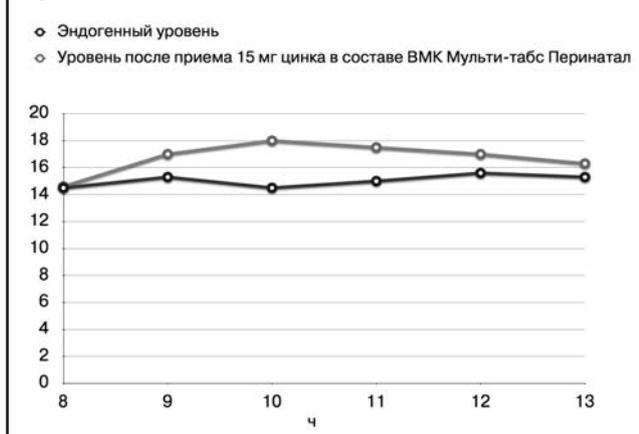
Таблица 2. Состав ВМК, наиболее часто применяемых на территории Тверской области

	Мульти-табс Перинатал	Прегнакеа	Алфавит Мамино здоровье			Элевит Пронаталь	Прегнавит	Компливит «Мама»
			№1	№2	№3			
Витамин С	90 мг	70 мг	50 мг	40 мг	–	100 мг	75 мг	100 мг
Витамин В ₁	2,1 мг	3 мг	1,2 мг	–	–	1,6 мг	1,5 мг	2 мг
Витамин В ₂	2,4 мг	2 мг	–	1,0 мг	–	1,8 мг	2,5 мг	2 мг
Витамин В ₆	3 мг	10 мг	–	2,0 мг	–	2,6 мг	5 мг	5 мг
Витамин В ₁₂	1 мкг	6 мкг	–	–	3 мкг	4 мкг	5 мкг	5 мкг
Фолиевая кислота	200 мкг	400 мкг	300 мкг	–	300 мкг	800 мкг	750 мкг	400 мкг
Пантотенат кальция	9 мг	–	–	–	5 мг	10 мг	10 мг	–
Кальция лактат	–	–	–	–	–	–	6,51 мг	–
Биотин	–	–	–	–	30 мкг	200 мкг	–	–
Никотинамид	–	–	–	19 мг	–	19 мг	15 мг	20 мг
Ниацин	–	20 мг	–	–	–	–	–	–
Бетакаротен	–	4,2 мг	2	2	–	–	–	–
Витамин А	800 мкг	–	–	0,5 мг	–	3600 МЕ	3000 МЕ	567,5 мкг
Витамин Е	10 мг	20 мг	–	12 мг	–	15 мг	10 мг	20 мг
Витамин D	5 мкг	2,5 мкг	–	–	10 мкг	500 МЕ	200 МЕ	8,25 мкг
Витамин К ₁	–	200 мкг	–	–	60 мкг	–	–	–
Железо	14 мг	20 мг	20 мг	–	–	60 мг	30 мг	10 мг
Медь	2 мг	1 мг	1 мг	–	–	1	–	2 мг
Цинк	15 мг	15 мг	–	12 мг	–	7,5 мг	–	10 мг
Марганец	2,5 мг	–	–	1 мг	–	1 мг	–	2,5 мг
Селен	50 мкг	–	–	40 мкг	–	–	–	–
Йод	150 мкг	140 мкг	–	150 мкг	–	–	–	–
Магний	75 мг	150 мг	–	50 мг	–	100 мг	–	25 мг
Молибден	–	–	–	25 мкг	–	–	–	–
Кальций	160 мг	–	–	–	250 мг	125 мг	–	25 мг
Фосфор	–	–	–	–	125 мг	125 мг	–	19 мг
Дикальция фосфат безводный	–	–	–	–	–	–	250 г	19 мг
Хром	50 мкг	–	–	–	25 мкг	–	–	–
Таурин	–	–	50 мг	–	–	–	–	–

Таблица 3. Содержание цинка в плазме крови волонтеров при приеме в дозе 15 мг в составе ВМК Мульти-табс Перинатал в сравнении с эндогенной концентрацией

Время забора, ч	Точки	Эндогенная концентрация, мкмоль/л	Мульти-табс Перинатал	
			мкмоль/л	Δ%
8	0	14,5±0,9	14,9±1,0	
9	1	15,1±1,1	16,9±0,9	13,42
10	2	14,9±1,1	18,2±1,1	22,14
11	3	14,9±1,1	17,7±0,9	18,79
12	4	15,5±1,7	17,1±1,2	14,7
13	5	15,2±1,4	16,3±1,3	9,4

Рис. 2. Динамика концентрации цинка в плазме крови после однократного приема 15 мг цинка в составе ВМК Мульти-табс Перинатал.



составе ВМК Мульти-табс Перинатал максимальное значение концентрации отмечается через 2 ч после приема и статистически значимо превышает эндогенное значение содержания цинка в этой точке. Через 3 ч после приема ВМК также в плазме крови добровольцев отмечается статистически значимое по сравнению с эндогенным уровнем значение концентрации цинка. В точке 4 и 5 ч значение концентрации цинка после приема ВМК выше эндогенного, однако эта разница не имеет статистической значимости. Величина значения АУС при однократном приеме 15 мг цинка в составе комплексного препарата Мульти-табс Перинатал составила 85,4±1,7 мкмоль/л×ч (табл. 3, рис. 2).

Заключение

Роль цинка в профилактике патологических состояний беременной и новорожденного многогранна и, вероятно, не до конца изучена.

Опасность снижения уровня цинка усугубляется его масовостью, отсутствием яркой симптоматики, недостаточной информированностью населения и медицинских работников о реальной распространенности данного состояния среди беременных и последствиях для здоровья, отсутствием надлежащей настороженности в этом вопросе.

Цинк является одним из наиболее сложных микроэлементов в плане коррекции уровня. При отсутствии дополнительного поступления цинка в составе ВМК в течение III триместра беременности сниженная обеспеченность этим микроэлементом наблюдалась в 30,9–51,4% случаев, при поступлении только в III триместре беременности – в 30,9% случаев; при приеме ВМК во II и III триместрах – в 3,3%; при приеме ВМК на протяжении всей беременности – в 1,7% случаев.

Прием цинка в составе ВМК в дозе, соответствующей пищевой суточной потребности, приводит к достоверному повышению концентрации в плазме крови через 2–3 ч после приема. Для обеспечения физиологического уровня необходимо, начиная не позже чем со II триместра беременности, проводить прием ВМК, содержащих цинк в дозе, не превышающей пищевую суточную потребность.

Литература/References

1. Драгун И.Е., Михайлова О.И. Обоснование применения витаминно-минеральных комплексов у беременных. РМЖ (Мать и дитя. Акшерство и гинекология. Специальный номер). 2008; 16 (19). / Dragun I.E., Mikhailova O.I. Obosnovanie primeniia vitaminno-mineral'nykh kompleksov u beremennykh. RMZh (Mat' i ditiia. Akusherstvo i ginekologiya. Spetsial'nyi nomer). 2008; 16 (19). [in Russian]
2. Луценко Н.Н. Поливитаминны и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности. Рус. мед. журн. 2006; 12 (13): 815–8. / Lutsenko N.N. Polivitaminy i mineraly kak неотъемлемая часть v ratsional'nom pitanii zhenshchiny do, vo vremia i posle beremennosti. Rus. med. zhurn. 2006; 12 (13): 815–8. [in Russian]
3. Allen L. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. Am J Clin Nutr 2005; 81 (5): 1206S–1212S.
4. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Коррекция витаминно-минерального статуса у беременных с высоким риском макросомии. Гинекология. 2013 (4): 59–64. / Shikh E.V., Grebenshchikova L.Yu. Korrektsia vitaminno-mineral'nogo statusa u beremennykh s vysokim riskom makrosomii. Ginekologiya. 2013 (4): 59–64. [in Russian]
5. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metabol 2013; 62 (Suppl. 1): 19–29.
6. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. Ann N Y Acad Sci 1993; 678: 178–92.
7. Appar J, Everett GA. Low zinc intake affects maintenance of pregnancy in guinea pigs. J Nutr 1991; 121: 192–200.
8. Bunce GE, Lytton F, Gunsekera B et al. Molecular basis for abnormal parturition in zinc deficiency in rats. In: Allen LH, King J, Lonnerdal B, eds. Nutrient regulation during pregnancy, lactation, and infant growth. New York: Plenum Press, 1994; p. 209–14.
9. Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. JAMA 1995; 274: 463–8.
10. Golub M, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. J Nutr 1995; 125: 2263S–71S.
11. Golub MS, Gershwin ME, Hurley LS, Hendrickx AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. VIII. Effects on early adolescence. Am J Clin Nutr 1988; 47: 1046–51.
12. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metabol 2013; 62 (Suppl. 1): 19–29.
13. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune functions: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68(Suppl.): 447S–63S.
14. Appar J. Effect of zinc repletion late in gestation on parturition in the zinc-deficient rat. J Nutr 1973; 103: 973–81.
15. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1372.
16. Sikorski S, Juszkiewicz T, Paszkowski T. Zinc status in women with premature rupture of membranes at term. Obstet Gynecol 1990; 76: 675–7.
17. Lazebnik N, Kuhnert BR, Kuhnert PM, Thompson KL. Zinc status, pregnancy complications, and labor abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 161–6.
18. Dura-Trave T, Puig-Abuli M, Monreal I, Villa-Elizaga I. Relation between maternal plasmatic zinc levels and uterine contractility. Gynecol Obstet Invest 1984; 17: 247–51.
19. Chelmsow D, Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. Obstet Gynecol 1993; 81: 486–91.
20. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metabol 2013; (62 Suppl. 1): 19–29.
21. Sadeh-Mestechkin D, Walfisch A, Shachar R. Suspected macrosomia? Better not tell. Arch Gynecol Obstet 2008; 278 (3): 225–30.
22. Donma MM. Macrosomia, top of the iceberg: the charm of underlying factors. Pediatr Int 2010.
23. Сидельникова В.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. Гинекология. 2010; 5: 56–62. / Sidel'nikova V.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Nutritsial'nyi podkhod k profilaktike izbytochnoi massy tela novorozhdennykh. Ginekologiya. 2010; 5: 56–62. [in Russian]
24. Ахмина Н.И., Охлопков К.А. Значение витаминов и микроэлементов при беременности. Лечащий врач. 2005; 10: 7–14. / Akhmina N.I., Okhlopov K.A. Znachenie vitaminov i mikroelementov pri beremennosti. Lechashchii vrach. 2005; 10: 7–14. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: chih@mail.ru
 Махова Анна Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
 Гребенщикова Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ ОКПЦ им. Е.М.Бакуниной

Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики

А.Л.Унаниян¹, С.Э.Аракелов², Л.С.Полонская³, Т.Д.Гуриев¹, Т.С.Ильичева¹, Д.В.Бабури¹, Ю.М.Коссович¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ГБУЗ Городская клиническая больница №53 Департамента здравоохранения г. Москвы. 115432, Россия, Москва, ул. Трофимова, д. 26

В статье рассматриваются особенности этиологии, патогенеза, возможности терапии и профилактики плацентарной недостаточности – одной из наиболее распространенных и важнейших проблем современного акушерства, характеризующихся изменением структуры и функций плаценты и как следствие – нарушением роста и развития плода. В связи с тем, что в числе ведущих патогенетических механизмов развития плацентарной недостаточности рассматриваются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, ухудшением реологических свойств крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции, нарушением сосудистого тонуса, обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, гемостаз, дипиридамо^л, Курантил, бемипарин, антикоагулянты, антиагреганты, низкомолекулярные фракции гепарина.

✉9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С. и др. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 37–40.

Placental insufficiency: features etiology and pathogenesis, therapy and prevention

A.L.Unanyan¹, S.E.Arakelov², L.S.Polonskaya³, T.D.Guriyev¹, T.S.Ilicheva¹, D.V.Baburin¹, Yu.M.Kossovich¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²People's Friendship University of Russia. 117918, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

³Clinical Hospital №53 of the Department of Health of Moscow. 115432, Russian Federation, Moscow, ul. Trofimova, d. 26

The article discusses the features of the etiology, pathogenesis, treatment options and prevention of placental insufficiency (PI) – one of the most common and the most important problems of modern obstetrics, characterized by changes in the structure and function of the placenta, and as a result - a violation of the growth and development of the fetus. Due to the fact that one of the leading pathogenetic mechanisms of PI are considered violations of uteroplacental and fetoplacental blood flow associated with endothelial dysfunction, deterioration of the rheological properties of blood, red blood cells and platelets hyperaggregation, microcirculatory disorders, violation of vascular tone, sound is the use of anticoagulants and antiplatelet agents.

Key words: placental insufficiency, hemostasis, dipyridamole, Curantil, bempiparin, anticoagulants, antiplatelet agents, low molecular weight heparin fractions.

✉9603526@mail.ru

For citation: Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S. et al. Placental insufficiency: features etiology and pathogenesis, therapy and prevention. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 37–40.

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из наиболее распространенных и важнейших проблем современного акушерства. Согласно общепризнанному определению ПН представляет собой клинко-морфологический синдром, возникающий вследствие разных акушерских осложнений и заболеваний, характеризующийся изменением структуры и функций плаценты и как следствие – нарушением роста и развития плода [1–6].

Происходящие при ПН изменения компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном и клеточно-тканевом уровнях обуславливают нарушения эндокринной, транспортной, трофической и антиоксидантной функций плаценты. Патологические процессы и нарушения компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать–плацента–плод», как правило, приводят к гипоксии и внутриутробной задержке роста плода [4].

ПН является мультифакторной патологией, к которой могут привести следующие заболевания и состояния [3–6]:

- эндокринные нарушения (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников);
- сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипер- и гипотензия у беременных, варикозная болезнь и др.);
- аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, склеродермия);
- преэклампсия;

- угроза преждевременного прерывания беременности;
- экстрагенитальная патология (заболевания почек, печени, легких и др.);
- инфекционно-воспалительные заболевания (острая, хроническая и персистирующая инфекции);
- железодефицитная анемия;
- патология матки (миома матки, аденомиоз, пороки развития матки);
- перенашивание беременности;
- многоплодная беременность;
- возраст младше 17 и старше 35 лет;
- злоупотребление алкоголем, табакокурение и наркомания;
- воздействие неблагоприятных физико-химических факторов на ранних сроках беременности;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и др.

Перечисленные состояния имеют разную степень значимости по риску возникновения ПН, кроме того, в формировании патологии плаценты могут одновременно участвовать несколько факторов, но с доминированием одного из них. Ряд состояний являются одновременно как причиной, так и следствием ПН, например преэклампсия, угроза прерывания беременности и т.д.

Выявление ПН является основанием для госпитализации в стационар с целью более детального обследования и лечения. С учетом мультифакторности ПН ее диагностика

основана на комплексном подходе к оценке результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Ранняя диагностика ПН должна проводиться всем женщинам, относящимся к группе повышенного риска перинатальных осложнений. Перечень обследования включает оценку системы гемостаза, гормонального профиля, состояния метаболизма, особенностей в системе «мать–плацента–плод» по данным ультразвукового исследования, доплерографии, кардиотокографии и др. [4].

Важная роль в патогенезе ПН принадлежит срыву на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях адаптационного механизма функциональной активности плаценты.

Большое значение в развитии ПН имеет повышенная склонность организма к тромбозам и тромбоэмболиям. В частности, изменения реологических и коагуляционных свойств крови обуславливают нарушение гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса. Предполагается, что более чем в 70% случаев акушерская патология обусловлена наследственными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза [1, 3, 7].

Тенденция к гиперкоагуляции крови, увеличивающаяся к концу III триместра, гиперволемиа и снижение периферического сосудистого сопротивления при нормальной беременности носят адаптационно-защитный характер. Однако при осложнении течения беременности дальнейшая активация системы гемостаза и множественное тромбообразование приводят к срыву адаптационно-защитной функции и обуславливают возникновение и/или усугубление плацентарной дисфункции. При хронической ПН возможна задержка внутриутробного развития плода, а при более интенсивном тромбообразовании в сосудах плаценты – отслойка и гибель плода [1, 3].

ПН и нарушения в системе гемостаза по типу тромбозов часто бывают обусловлены антифосфолипидным синдромом, при котором циркулирующие антифосфолипидные аутоантитела оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов плаценты с формированием тромботической окклюзионной васкулопатии, приводя к формированию участков ишемического некроза и инфаркта плаценты. Кроме сосудов системы «мать–плацента–плод» тромбообразование при антифосфолипидном синдроме может встречаться и в сосудистом русле всех жизненно важных органов [7].

В группу высокого риска возникновения тромбофилии входят беременные с привычным невынашиванием беременности, преэклампсией, HELLP-синдромом, преждевременной отслойкой плаценты, многократными попытками экстракорпорального оплодотворения, а также с отягощенным семейным анамнезом по тромбозам и др. В свою очередь, ПН вследствие развития тромбозов сосудов, васкулитов, инфарктов плаценты является причиной самопроизвольных выкидышей, задержки роста плода, внутриутробной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии и прочих осложнений беременности [4].

Возможности терапии

Арсенал лекарственных средств, применяемых при ПН, достаточно широк и представлен преимущественно препаратами (спазмолитики, кардиотонические препараты, токолитики, дезагреганты), действия которых направлены на улучшение микро- и макроциркуляции, нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки, стабилизацию кислотно-щелочного и электролитного баланса и как следствие – восстановление адекватного газообмена в системе «мать–плацента–плод» и функциональной активности плаценты [2].

Важно отметить, что в лечении ПН не существует препаратов, способных полностью ликвидировать морфологические и функциональные нарушения в системе

«мать–плацента–плод». Терапия ПН, как правило, направлена на торможение прогрессирования патологического процесса и улучшение адаптивных механизмов с целью пролонгирования беременности до оптимального срока родоразрешения [3].

Тактика лечения ПН зависит от выявленного этиологического фактора и особенностей патогенетических механизмов возникновения дисфункции плаценты.

Всем пациенткам с ПН рекомендуют минимизацию отрицательных эмоциональных и тяжелых физических нагрузок, полноценное и сбалансированное питание, лечение сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Важно своевременное выявление и, соответственно, проведение терапии основного патологического процесса (при необходимости с привлечением врачей смежных специальностей), являющегося главной причиной развития ПН.

Лечение ПН должно быть направлено на улучшение транспортной, эндокринной, трофической и антитоксической функции плаценты.

С учетом того, что повышение тонуса миометрия ухудшает кровообращение в межворсинчатом пространстве, целесообразно при периодическом или длительном гипертонусе назначение препаратов, способствующих расслаблению мускулатуры матки: спазмолитиков, β -адреномиметиков и др. [4].

При ПН инфекционно-воспалительного генеза необходимо осуществить этиотропный выбор антибактериальных и противовирусных средств, согласно существующим рекомендациям, специфичным для конкретного воспалительного агента. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения иммунотерапии данной категории пациенток.

Принимая во внимание, что одними из главных патогенетических механизмов развития ПН являются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, ухудшением реологических свойств крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции, нарушением сосудистого тонуса, обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов.

Антиагреганты

Антиагреганты, кроме торможения агрегации тромбоцитов, способствуют снижению повышенной концентрации фибриногена и, соответственно, улучшению микроциркуляции [8].

Среди антиагрегантов особый интерес представляет дипиридамол в связи с допустимостью его применения на ранних сроках беременности в качестве модулятора неонатангенеза с целью улучшения микроциркуляции в плаценте, управляемостью антиагрегантного эффекта, практически полным отсутствием побочного действия и возможностью его использования для патогенетической профилактики ПН [9].

Антитромботическое действие препарата также связано с высвобождением предшественника простагландина из сосудистого эндотелия. Дипиридамол, влияя на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивает синтез простаглицина в сосудистой стенке и уменьшает синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах путем подавления тромбоксансинтазы. В результате снижается адгезия тромбоцитов к эндотелию, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, что приводит к увеличению продолжительности жизни тромбоцитов и замедлению их агрегации. Вследствие высвобождения плазминогена из стенки сосудов дипиридамол оказывает фибринолитический эффект [8–11].

Действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивле-

ния, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии. Дипиридамола активирует микроциркуляторные процессы, обусловленные изменением агрегационных свойств форменных элементов крови, увеличивает число активно функционирующих капилляров и скорость кровотока, что способствует восстановлению нормальной структуры и функции тканей [8, 11]. Установлено, что биодоступность дипиридамола улучшается в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [10].

Наличие у дипиридамола не только антиагрегантного, ангиопротективного, но и иммуномодулирующего эффекта с повышением неспецифической противовирусной резистентности дополнительно аргументирует его выбор при комплексном лечении больных с ПН инфекционного генеза [3].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о повышении эффективности комплексной консервативной терапии ПН при использовании дипиридамола, что позволяет рекомендовать его для лечения больных с ПН с целью восстановления микроциркуляции, профилактики гипоксии, тромботических осложнений и улучшения реологических свойств крови, а также восстановления нормальной структуры и функции плаценты. Рекомендуемая доза применения дипиридамола составляет 50–150 мг/сут [2, 3, 8–11].

В нашей стране наиболее эффективным средством, содержащим дипиридамола, является препарат Курантил, производимый компанией «Берлин-Хеми/Менарини» (Berlin-Chemie/Menarini) в соответствии со строжайшими стандартами Good Manufacturing Practice (надлежащей производственной практики). «Берлин-Хеми/Менарини» является гарантом качества производимых лекарственных средств на протяжении многих десятилетий.

Антикоагулянты

В терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови и нормализацию маточно-плацентарного круга кровообращения, особое место занимает применение низкомолекулярных фракций гепарина, которые уменьшают периферическое сопротивление сосудов, способствуют расширению артериол и капилляров и улучшению микроциркуляции, предупреждают артериальный тромбоз, нормализуют венозный отток, корригируют плацентарный кровоток, способствуя восстановлению функциональной активности плаценты и уменьшению степени гипоксии плода. Терапия низкомолекулярными фракциями гепарина должна быть обоснованной, проводиться в оптимальных дозах, под тщательным динамическим контролем показателей гемостаза 1 раз в 2 нед. Существуют убедительные данные о безопасности и эффективности применения низкомолекулярных фракций гепарина в акушерской практике начиная с I триместра беременности [1, 3, 12, 13].

Ярким представителем нового поколения низкомолекулярных фракций гепарина является бемипарин (препарат Цибор, производитель «Берлин-Хеми/Менарини».

Бемипарин, характеризуясь наиболее низким молекулярным весом (3600 дальтон), максимальным периодом полувыведения (более 5 ч) и наиболее высоким соотношением активности анти-Ха:анти-Па-активности (8:1), сочетает в себе высокий антитромботический эффект с минимальным риском кровотечений. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой лечебной эффективности и лучшем профиле безопасности бемипарина по сравнению с любыми другими низкомолекулярными фракциями гепарина или иными антикоагулянтами [13–16].

В частности, в 2012 г. были опубликованы результаты исследования по применению бемипарина в профилактике привычного невынашивания беременности и ПН,

ассоциированных с антифосфолипидным синдромом. Было обнаружено, что применение во время беременности бемипарина вместо аспирина в низких дозах с целью профилактики ПН и привычного невынашивания у женщин с антифосфолипидным синдромом является безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений: частота живорождений в группе бемипарина составила 86,3% по сравнению с 72,1% в группе, где женщины принимали аспирин в низких дозах [14].

Аналогичное исследование по применению бемипарина у беременных с тромбофилией провели испанские специалисты, обследовав 38 женщин с повышенным риском тромбозов. Все пациентки получали бемипарин, длительность терапии составила в среднем 7,5 мес. За все время исследования осложнения наблюдались всего в 3 случаях (1 – экхимоз в месте инъекции и 2 незначительных маточных кровотечения, обусловленных патологией плаценты). Роды проходили безопасно и без осложнений, связанных с применением низкомолекулярного гепарина. Итоговым заключением авторов является констатация того, что терапия тромбофилических состояний у беременных женщин с использованием низкомолекулярного гепарина бемипарина безопасна и эффективна [13].

Безусловно, представленные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности использования бемипарина у беременных с тромбофилией для высокоэффективной профилактики тромботических осложнений в акушерской практике.

Заключение

Таким образом, раннее выявление и своевременная терапия ПН в соответствии с основными патогенетическими механизмами возникновения и прогрессирования ПН позволяют предупредить декомпенсированные формы маточно-плацентарной дисфункции и способствуют повышению вероятности благоприятного исхода беременности.

Вместе с тем проблема лечения ПН все еще остается недостаточно решенной, в связи с чем медикаментозная коррекция и патогенетическая профилактика возможных нарушений у женщин, относящихся к группам повышенного риска по развитию ПН, должны быть начаты до наступления беременности, что позволит существенно снизить частоту осложнений беременности, состояний плода и новорожденного.

Литература/References

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбозоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозоэмболических осложнений. Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. / Makatsariia A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi klinike. Molekuliarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiiia profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhenii. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: MIA, 2007. [in Russian]
- Петрухин В.А., Мельников А.П., Гришин В.Л. и др. Влияние препарата «Курантил» на состояние внутриплацентарного кровотока. Московский областной НИИ акушерства и гинекологии. Гинекология. 2007; 4. / Petrukhin V.A., Mel'nikov A.P., Grishin V.L. i dr. Vliianie preparata «Kurantil» na sostoianie vnutripatsentarnogo krovotoka. Moskovskii oblastnoi NII akusherstva i ginekologii. Gynecology. 2007; 4. [in Russian]
- Серов В.Н., Тютюник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2010; 18 (4): 157–62. / Serov V.N., Tiutiunnik V.L., Mikhailova O.I. Sovremennye predstavleniia o lechenii platsentarnoi nedostatochnosti. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (4): 157–62. [in Russian]
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фето-плацентарной недостаточности. М.: МИА, 2005. / Sidorova I.S., Makarov I.O. Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplatsentarnoi nedostatochnosti. M.: MIA, 2005. [in Russian]

- Herrera EA, Krause B, Ebensperger G et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol* 2014; 5: 149; doi: 10.3389/fphar.2014.00149.
- Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38 (3): 133–8; doi: 10.1053/j.semper.2014.03.004.
- Levy RA, dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndromeduring Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunol* 2015; 6: 205; doi: 10.3389/fimmu.2015.00205. eCollection 2015. Review.
- Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl. 1): S241–S251.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e89S–119S; doi: 10.1378/chest.11-2293.
- Müller TH, Su CA, Weisenberger H et al. Dipyridamole alone or combined with low-dose acetylsalicylic acid inhibits platelet aggregation in human whole blood ex vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (2): 179–86.
- Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation* 2005; 111 (5): 633–42.
- Ciccone MM, Cortese F, Corbo F et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol* 2014; 62 (1): 32–7; doi: 10.1016/j.vph.2014.03.001. Epub 2014.
- Villa J, Marco A, Santamaria A et al. Service. Gynaecology and Obstetrics Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain, 2006. Haemostasis and Thrombosis Unit, Haematology.
- Alalaf SK. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (3): 641–7; doi: 10.1007/s00404-011-2055-y. Epub 2011.
- Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 72; doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.
- Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bemiparin. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 548327. Epub 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унанян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: 9603526@mail.ru

Аракелов Сергей Эрнестович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии РУДН, глав. врач ГП №68. E-mail: info@gr68.mosgorzdrav.ru

Полонская Лусине Суменовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ГКБ №53. E-mail: ml.7951447@gmail.com

Гуриев Таймураз Дудаевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Ильичева Татьяна Сергеевна – студентка лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бабурин Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Коссович Юлия Михайловна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Пиелюэктазия матери и плода при беременности (обзор литературы)

В.А.Капильный[✉], Ю.Б.Успенская

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре представлено современное состояние проблемы дилатации чашечно-лоханочно-мочеточникового комплекса у матери и плода. Описаны морфологические и анатомические изменения, происходящие с мочевыводящими путями у беременных. Большое внимание уделено степени дилатации собирательной системы почек у матери и плода, показана общая закономерность увеличения диаметра почечной лоханки у матерей при неосложненной беременности, продемонстрированы различные индексы резистентности в почечных артериях при обструктивной и не-обструктивной каликопиелюэктазии. Отражена значимость прицельного сканирования почек плода на протяжении всей беременности, показана ассоциация пиелюэктазии с анеуплоидией, в частности с трисомией по 21 паре хромосом и почечной патологией, подтверждаемой в постнатальном периоде. В обзоре отражена взаимосвязь фетальной пиелюэктазии и расширения чашечно-лоханочной системы матери, продемонстрирована важность ультразвукового скрининга.

Ключевые слова: пиелюэктазия при беременности, диагностика пиелюэктазии.

[✉]1mgmu@mail.ru

Для цитирования: Капильный В.А., Успенская Ю.Б. Пиелюэктазия матери и плода при беременности (обзор литературы). Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 41–44.

Mother and fetus pyeloectasia during pregnancy

V.A.Kaptilnyy[✉], Yu.B.Uspenskaya

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The review presents the current state of dilatation of the renal ureteropelvic complex of mothers and fetus. Morphological and anatomical changes that occur with urinary tract of pregnant women are described here. Much attention is given to the degrees of renal collecting system dilatation of mothers and fetus, general tendency is demonstrated for increasing the diameter of the renal pelvis with mothers who have uncomplicated pregnancies, various indices of resistance in renal arteries in case of obstruction and nonobstruction pyeloectasia are demonstrated here. The significance of fetus renal scan during pregnancy was shown here, they also show pyeloectasia association with aneuploidy, in particular, with trisomy in 21 pair of chromosomes and renal disease confirmed in the postnatal period. The review reflects correlation of fetal pyeloectasia and expansion of pyelocaliceal of mothers, the importance of ultrasound screening is demonstrated here.

Key words: pyeloectasia during pregnancy, diagnosing pyeloectasia.

[✉]1mgmu@mail.ru

For citation: Kaptilnyy V.A., Uspenskaya Yu.B. Mother and fetus pyeloectasia during pregnancy. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 41–44.

Морфологические изменения в мочевыводящих путях во время беременности

В норме все системы женского организма адаптируются к беременности, претерпевая разные анатомические и физиологические изменения. Разумеется, наибольшие сдвиги в анатомо-морфологическом отношении претерпевает растущая матка. После половой системы максимальные изменения происходят в мочевыводящих путях, вероятно, из-за их анатомической близости к репродуктивной системе, а также общности эмбрионального происхождения. Существенные изменения, происходящие в урогенитальном тракте, создают предпосылки для ряда клинических проблем: увеличивается риск инфицирования мочевыводящих путей и создается основа для неоднозначности трактования данных лабораторных и дополнительных методов исследования.

Почки

Данные о взаимосвязи длины почки и роста здоровых небеременных женщин были составлены С.Hodson в 1968 г. [1]. При выполнении внутривенной пиелюэктазии в группе послеродовых пациенток (в течение 5 дней после родов) по сравнению с результатами обследования небеременных было обнаружено, что длина почки была примерно на 1–1,5 см больше в группе недавно родивших пациенток, чем у небеременных женщин того же роста [2]. Когда внутривенная пиелюэктазия проводилась через 6 мес после родов, отмечалось уменьшение длины почки: она приближалась к таковой в группе небеременных женщин.

Эти данные показывают, что почки увеличиваются в размерах во время беременности. Механизм этого расширения, однако, не очень хорошо понятен, но, вероятно, данное увеличение размеров органа отражает усиление почечного кровотока и почечного сосудистого объема при

беременности, что связано в определенной степени с гипертрофией почки. Однако появление новых нефронов не было продемонстрировано ни в одном исследовании.

Почечные лоханки и мочеточники

Самым ранним и выраженным морфологическим изменением в мочевом тракте в течение беременности является дилатация почечных лоханок и мочеточников, так называемый *физиологический гидроуретер беременных*. Эти данные были впервые описаны при аутопсии еще в середине XIX в., а клинически подтверждены при ретроградной пиелюэктазии в 1925 г. [3]. Расширение лоханки дебютирует в I триместре беременности и сохраняется на всем ее протяжении вплоть до послеродового периода [4–6]. Физиологический гидроуретер беременности также характеризуется значительным увеличением диаметра просвета мочеточника в сочетании с гипотонией и гипокинезией его мышечного слоя [3].

Данные изменения в наибольшей степени связаны с почечной лоханкой и верхней частью мочеточников, в большей степени и с наибольшей частотой выражены справа [3–5]. Объем мочеточников во время беременности может увеличиться в 25 раз и содержать до 300 мл мочи [7]. Кроме того, пассаж мочи в мочеточниках постепенно уменьшается с течением беременности. У 10 беременных на доношенном сроке с преимущественно правосторонним гидроуретером Н.Bergstrom и соавт. продемонстрировали посредством радиоактивной изотопной ренографии пятикратную задержку экскреции мочи на пораженной стороне [7].

Наиболее интенсивное изучение функционирования чашечно-лоханочно-мочеточникового комплекса у беременных относится к середине 1980-х годов, что было связано с широким внедрением в акушерскую практику ультразвукового метода обследования беременных [8–10].

Это позволило более детально изучить особенности функционирования мочевыводящего тракта на протяжении всего периода беременности.

При ультразвуковой оценке чашечно-лоханочно-мочеточникового комплекса с I триместра беременности до 2 нед послеродового периода дилатация отмечалась у 41,5% без какой-либо клинической картины. В течение беременности диагностированная дилатация собирательной системы почки подвергалась спонтанному регрессу, оставалась на том же уровне без изменений или прогрессировала [10]. Однако авторы не указывают предрасполагающих факторов к тем или иным изменениям.

Было отмечено, что расширение чашечно-лоханочного комплекса, регистрируемое при ультразвуковом исследовании (УЗИ), не сопровождается какой-либо симптоматикой со стороны мочевыводящих путей. В течение беременности расширение наблюдается со стороны как почечной лоханки, так и чашечек. У 25% беременных отмечалась та или иная степень расширения собирательной системы почек; у первородящих расширение чашечек и лоханок наблюдалось чаще, чем у повторнородящих. У 72% наблюдалась правосторонняя пиелюктазия (pyelectasis), у 4% – левосторонняя, у 25,7% регистрировался двусторонний процесс. Ни в одном случае не было зафиксировано уменьшение размера паренхимы почки. Расширения чашечно-лоханочной системы исчезли в течение 1 нед после родов почти во всех случаях [8, 9].

Другие исследования отмечали более высокую частоту пиелюктазии у беременных, зарегистрированную при помощи ультразвука. Расширение собирательной системы почки было зафиксировано у 51,1% женщин, при этом правосторонняя пиелюктазия была преобладающей (65,9%) [11].

В одном оригинальном исследовании отмечены следующие данные. Выявлена общая закономерность увеличения диаметра почечной лоханки у матерей при неосложненной беременности: дилатация отмечалась у 63% беременных по сравнению с группой контроля небеременных. За верхние границы нормы был принят следующий рубеж переднезаднего размера почечной лоханки: 1,1 см справа и 0,9 см слева. Во II и III триместре беременности максимальная дилатация почечной лоханки, по мнению исследователей, не выходящая за физиологическую норму, составила 2,7 см справа и 1,8 см слева (уровень достоверности 97,5%). Не было отмечено никакого существенного различия между первородящими и повторнородящими пациентами, но величина дилатации лоханок существенно отличалась в каждом триместре ($p < 0,01$). Максимальное расширение собирательной системы почек происходило в 24–28 нед беременности. Правая почечная лоханка была увеличена в наибольшей степени у 90% обследуемых пациентов [12].

В большинстве научных публикаций, посвященных изменениям собирательной системы почек у беременных, регистрируемым при ультразвуковом обследовании, отмечается отсутствие какой-либо клинической картины у матери. Необходимо также отметить, что отсутствие стандартизированного подхода и единых критериев дилатации чашечно-лоханочной системы у беременных является причиной большого процентного диапазона частоты пиелюктазии беременных среди научных публикаций. Получены данные о 89% дилатации собирательной системы почек беременных [12], причем у 10,7% была зарегистрирована тяжелая степень дилатации с дебютом во II триместре беременности. Отмечена также низкая вероятность прогрессирования умеренной или средней дилатации в III триместре, когда расширение собирательного комплекса дебютировало во II триместре с умеренной дилатацией. Кроме того, в исследовании не отмечено прогрессирования умеренных дилатаций во II триместре

до тяжелой степени в III триместре беременности. Полученные результаты говорят в поддержку механической теории в генезе гидронефроза беременных [12].

В другом оригинальном исследовании продемонстрированы разные индексы резистентности в почечных артериях при обструктивной и необструктивной каликопиелюктазии. Была показана значительная разница между средним индексом резистентности в случаях обструктивных уропатий ($0,77 \pm 0,05$) и дилатаций собирательной системы почки необструктивного характера ($0,63 \pm 0,06$); $p < 0,01$. Анализ обследованных пациентов с применением дополнительных инвазивных и неинвазивных методик обследования мочевыделительной системы показал средний уровень индекса резистентности, характерный для обструкции – 0,70, (чувствительность 92%, специфичность 88%, точность 90%); при наличии расширения собирательной системы почки отмечено повышение индекса резистентности (0,70 и более). Авторы рекомендуют широкое использование дуплексной доплерографии с целью улучшения специфики и точности сонографии в неинвазивной диагностике обструктивных уропатий [13].

Фетальная пиелюктазия

Патология лоханочно-мочеточникового комплекса плода, диагностируемая при сонографии, в виде пиелюктазии – увеличение переднезаднего размера почечной лоханки при поперечном сканировании туловища плода на уровне ворот почек – может быть проявлением целого ряда патологических состояний как плода, так и матери. Обструктивные уропатии у новорожденных чаще всего имеют бессимптомное течение, диагноз ставится менее чем у 25% детей в течение 1-го года жизни [14], однако дородовое ультразвуковое сканирование имеет чувствительность 90–100% в обнаружении обструктивных уропатий [15, 16]. В зависимости от диагностических критериев, которые применяются при оценке состояния мочевыделительной системы, структурные аномалии определяются у 1% плодов [17].

Умеренная пиелюктазия является частой находкой при плановых УЗИ и не ассоциирована с тяжелыми осложнениями со стороны плода. Однако в ряде случаев обнаруживается ассоциация пиелюктазии с анеуплоидией, в частности с трисомией по 21 паре хромосом [18] и почечной патологией, подтверждаемой в постнатальном периоде [19]. Было определено, что при выявлении плодов с трисомией 21, по данным ультразвукового сканирования, наличие изолированной пиелюктазии обладает 9,09% чувствительностью, 97,6% специфичностью, 0,33% прогностической ценностью и 99,9% негативной прогностической ценностью [20]. Частота обнаружения наличия синдрома Дауна среди плодов с пиелюктазией составляет всего 3,3%, однако 25% плодов с трисомией 21 имеют пиелюктазию [18]. В связи с этим ряд авторов считают рациональным включение ультразвуковой оценки диаметра почечной лоханки плода при оценке риска хромосомной патологии [21]. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что риск анеуплоидии, связанной с изолированной пиелюктазией плода, низкий, и это не должно быть показанием для инвазивного пренатального кариотипирования [20, 22]. Риск хромосомных аномалий плода увеличивается, когда пиелюктазия диагностируется у беременных старше 35 лет или если расширение почечной лоханки диагностируется с другими ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий (кисты сосудистых сплетений головного мозга, кистозные гигромы и т.д.) [22]. Коэффициент вероятности в отношении трисомии 21 в группе плодов с изолированным расширением почечной лоханки – 3,79. Среди плодов с пиелюктазией в сочетании с другими маркерами хромосомной патологии или какими-либо другими

структурными аномалиями коэффициент вероятности для трисомии 21 составляет 19,2 [20], что оправдывает проведение амниоцентеза.

Тем не менее и при физиологическом развитии плод может иметь умеренную дилатацию почечной лоханки [23–28], также отмечено увеличение переднезаднего размера почечной лоханки плода с увеличением гестационного срока [24–26]. Не выявлено увеличения размера почечной лоханки плода при возрастании индекса амниотической жидкости, однако при увеличении потребления жидкости матерью отмечено достоверное увеличение переднезаднего размера лоханки у плода [29, 30]. В свою очередь, индекс амниотической жидкости при гидратации матери увеличивается вне зависимости от состояния собирательной системы почек плода [30].

При оценке состояния собирательной системы почек плода придерживаются следующей классификации [14, 15]:

- *Пиелюэктазия* – это увеличение переднезаднего размера почечной лоханки.
- *Гидронефроз* (hydronephrosis) – это сочетание пиелюэктазии и каликюэктазии (caliectasis).
- *Уретерюэктазия* (ureterectasis) – расширение мочеточника (любой величины).

Фетальная пиелюэктазия может быть классифицирована в соответствии с гестационным возрастом; предложена следующая классификация переднезаднего размера почечной лоханки плода [15]:

- Между 15 и 20-й неделями: 4 мм и более.
- Между 20 и 30-й неделями: 5 мм и более.
- Между 30 и 40-й неделями: 7 мм и более.

Необходимо отметить, что единой классификации фетальной пиелюэктазии на данный момент не существует. Анализ исследований, посвященных изучению собирательной системы почек плода, говорит об отсутствии стандартизированных данных о максимально допустимом значении переднезаднего диаметра почечной лоханки плода. При первых измерениях фетальной пиелюэктазии в 1980-х годах было предположено, что пороговое значение 10 мм является оптимальным значением для того, чтобы различать физиологические и патологические растяжения чашечно-лоханочного комплекса [31]. Пороговым значением в III триместре беременности для переднезаднего размера почечной лоханки плода следует считать 7 мм, что является наилучшим ультразвуковым критерием в прогнозировании послеродовых нарушений со стороны мочевыделительной системы новорожденного (положительная прогностическая ценность 69%). Увеличение диаметра почечных лоханок плода во II триместре беременности может быть использовано в качествесторажающего знака относительно возможных пороков развития мочевых путей; данные изменения со стороны чашечно-лоханочной системы плода не должны быть проигнорированы, даже если нет дальнейшей прогрессии в III триместре беременности, так как раннее выявление пиелюэктазии плода сочетается с урологическими аномалиями новорожденных в 12% случаев [31].

Аномалии мочевых путей обнаруживаются у 5% новорожденных. На их долю приходится 25% всех внутриутробных врожденных дефектов; данные аномалии составляют 4% в структуре перинатальной смертности [32]. Наиболее распространенной патологией, определяемой при антенатальном УЗИ, является пиелюэктазия, чаще двусторонняя (57%) [22] и более выраженная в левой почке плода. У плодов мужского пола пиелюэктазия встречается в 3 раза чаще по сравнению с плодами женского пола [33].

Отдельные исследователи полагают, что изолированная фетальная пиелюэктазия может быть признаком наличия у плода пузырно-мочеточникового рефлюкса [31], ассоциированного с инфекцией мочевыводящих путей; однако дородовое УЗИ имеет низкую чувствительность к обнаруже-

нию данного рефлюкса [34]. Есть мнение, что колебание размера почечной лоханки за небольшой отрезок времени более чем на 4 мм в течение пренатального или постнатального сканирования прочно ассоциируется с полноценным пузырно-мочеточниковым рефлюксом [30]. Однако нельзя достоверно судить о наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса, опираясь только на расширение почечной лоханки [35]. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, возможно, является наиболее важным фактором в этиологии фетальной пиелэктазии. Таким образом, пренатальное ультразвуковое сканирование дает возможность диагностировать обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента плода на самом раннем этапе их возникновения [36].

Проведенные исследования продемонстрировали, что фетальная пиелэктазия 8 мм имеет следующий прогноз: самостоятельно разрешается в течение 1-го года жизни, инвазивных процедур не требуется (91% чувствительность и 72% специфичность). Адекватный мониторинг этих детей позволяет избежать инфекций мочевыводящих путей и их осложнений [37]. Односторонние пренатальные поражения почек встречаются реже, чем двусторонние, но в этих случаях есть существенный риск развития послеродовой патологии в 47 и 26% случаев соответственно. Послеродовое наблюдение этих детей требуется с целью прогнозирования развития последующего гидронефроза [33]. Проведение тестов урологической функциональной диагностики в послеродовом периоде необходимо детям с расширением почечной лоханки больше 10 мм [34]. Оперативное лечение новорожденных рекомендуется при минимальных значениях переднезаднего, поперечного и продольного размеров почечной лоханки в пренатальный период, по крайней мере, 20, 25 и 26 мм соответственно. В хирургической коррекции нет необходимости, когда переднезадний диаметр почечной лоханки менее 20 мм [38]. Также отмечено возрастание частоты пузырно-мочеточникового рефлюкса у новорожденных с инфекцией мочевыводящих путей [39].

Ряд оригинальных исследований подчеркивает важность ультразвукового обследования мочевыводящих путей матери и плода, отмечена взаимосвязь фетальной пиелэктазии и расширения чашечно-лоханочной системы матери [29, 35]. Пиелэктазия у беременных выявлялась с частотой 40%, у плода – в 26%, причем фетальная пиелэктазия наблюдалась в 5,6 раза чаще при наличии пиелэктазии у матери [35]. Существует статистически значимая связь между собирательной системой почек матери и плода и их дилатацией во время беременности [31].

Таким образом, обследование чашечно-лоханочной системы матери и плода остается важнейшим этапом как пренатального обследования плода на протяжении всей беременности, так и своевременной диагностики и профилактики патологии мочевыводящих путей матери.

Литература/References

- Hodson CJ. Radiographic kidney size. In: Black DAK, ed. Renal disease. Oxford: Black-well Scientific Publications, 1968; p. 136.
- Bailey RR, Rolleston GL. Kidney Length and ureteric dilatation in the puerperium. J Obstet Gynecol Br Commonw 1971; 78: 55.
- Fainstat T. Ureteral dilatation in Pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv 1963; 18: 845.
- Dure-Smith P. Pregnancy dilatation of the urinary tract. Radiology 1970; 96: 545.
- Shulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. Br J Radiol 1975; 48: 638.
- Marchant DJ. Alterations in anatomy and function of the urinary during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1978; 21: 855.

- Bergstrom H. Renographic evaluation of the renal excretion in hydronephrosis of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 203.
- Lentsch P, Schretzenmaier M, Dierkopf W et al. Dilatation of the upper urinary tract in pregnancy-incidence, severity and follow-up. A sonographic study. Urologe A 1987; 26 (3): 122–8.
- Woo JS, Wan CW, Ma HK. Pregnancy hydronephrosis – a longitudinal ultrasonic evaluation. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1984; 24 (1): 9–13.
- Fried AM, Woodring JH, Thompson DJ. Hydronephrosis of pregnancy: a prospective sequential study of the course of dilatation. J Ultrasound Med 1983; 2 (6): 255–9.
- Tischendorf D. Sonographic studies of the dilatation of the kidney pelvis in pregnancy at term. Zentralbl Gynakol 1987; 109 (15): 952–5.
- Erickson LM, Nicholson SF, Lewall DB, Frischke L. Ultrasound evaluation of hydronephrosis of pregnancy. J Clin Ultrasound 1979; 7 (2): 128–32.
- Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. Am J Roentgenol 1989; 153–(5): 997–1000.
- Snyder HM, Lebowitz RL, Coldny AH et al. Ureteropelvic junction obstruction in children. Urol Clin North Am 1980; 7: 273–89.
- Helin I, Persson PH. Prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasound. Pediatrics 1986; 78: 879–83.
- Paduano L, Goglio L, Bembi B et al. Clinical outcome of fetal uropathy. 2. Sensitivity of echography for prenatal detection of obstructive pathology. J Urol 1991; 146: 1097–8.
- Goncalves LF, Jeanty P, Piper JM et al. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1606–12.
- Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA et al/ Fetal pyelectasis: A possible association with Down syndrome. Obstet Gynecol 1990; 76: 58.
- Chudleigh T. Mild pyelectasis. Prenat Diagn 2001; 21 (11): 936–41.
- Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2005; 193 (3): 732–8.
- Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B et al. Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. J Ultrasound Med 1992; 11: 449.
- Havutu AE, Nikolopoulos G, Adinkra P, Lamont RF. The association between fetal pyelectasis on second trimester ultrasound scan and aneuploidy among 25,586 low risk unselected women. Prenat Diagn 2002; 22 (13): 1201–6.
- Wickstrom E, Maizels M, Sabbagha RE et al. Isolated fetal pyelectasis: Assessment of risk for postnatal uropathy and Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 236.
- Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: Correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 384.
- Mandell J, Blyth BR, Peters CA et al. Structural genitourinary defects detected in utero. Radiology 1991; 178: 193.
- Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: Incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 479.
- Arger PH, Coleman BG, Mintz MC et al. Routine fetal genitourinary tract screening. Radiology 1985; 156: 485.
- Anderson N, Clautice-Engle T, Allan R et al. Detection of obstructive uropathy in the fetus: Predictive value of sonographic measurements of renal pelvic diameter at various gestational ages. Am J Roentgenol 1995; 64: 719.
- Babcock CJ, Silvera M, Drake C, Levine D. Effect of Maternal Hydration on Mild Fetal Pyelectasis. American Institute of Ultrasound in Medicine. J Ultrasound Med 1998; 17: 539–44.
- Robinson JN, Tice K, Kolm P, Abuhamad AZ. Effect of maternal hydration on fetal renal pyelectasis. Obstet Gynecol 1998; 92 (1): 137–41.
- Ismaili K, Hall M, Avni FE. Management of isolated fetal dilatations of the kidney pelvis. Rev Med Brux 2003; 24 (1): 29–34.
- Capello SA, Kogan BA, Giorgi LJ Jr, Kaufman RP Jr. Prenatal ultrasound has led to earlier detection and repair of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 2005; 174 (4 Pt 1): 1425–8.
- Ouzounian JG, Castro MA, Fresquez M et al. Prognostic significance of antenatally detected fetal pyelectasis. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7 (6): 424–8.
- Podevin G, Levard G, Marechaud M et al. Post-natal diagnostic strategy of urinary tract malformations detected by prenatal screening. Arch Pediatr 1997; 4 (5): 411–5.
- Graif M, Kessler A, Hart S et al. Renal pyelectasis in pregnancy: correlative evaluation of fetal and maternal collecting systems. Am J Obstet Gynecol 1992; 167 (5): 1304–6.
- Devaussuzenet V, Dacher JN, Eurin D et al. Postnatal echography and cystography after prenatal diagnosis of minor dilatation of the kidney pelvis. Prospective study of 89 cases. J Radiol 1997; 78 (1): 27–31.
- May Llanas ME, Moreira Echeverria A, Garcia Boente CV et al. Prenatal hydronephrosis: incidence, management and final diagnoses in 2003. An Pediatr (Barc) 2004; 61 (6): 499–501.
- Gotoh H, Masuzaki H, Fukuda H et al. Detection and assessment of pyelectasis in the fetus: relationship to postnatal renal function.
- Walsh G, Dubbins PA. Antenatal renal pelvis dilatation: a predictor of vesicoureteral reflux? AJR Am J Roentgenol 1996; 167 (4): 897–900.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капительный Виталий Александрович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: 1mgmu@mail.ru
Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание*

Ю.Б.Успенская[✉], И.В.Кузнецова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – сложная междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и многоплановых расстройств метаболизма, многие из которых патогномичны для желчнокаменной болезни (ЖКБ). Представленные в статье данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о предрасполагающей роли СПКЯ в развитии ЖКБ. Гормональные контрацептивы значительно повышают риск ЖКБ и могут явиться триггером камнеобразования. Индивидуализированный подход в назначении комбинированных оральных контрацептивов пациенткам с СПКЯ с учетом дополнительных рисков ЖКБ и их динамическое наблюдение позволят предотвращать возникновение или прогрессирование ЖКБ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, коморбидность.

[✉]jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 45–48.

Cholelithiasis as comorbidity polycystic ovary syndrome disease

Yu.B.Uspenskaya[✉], I.V.Kuznetsova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex interdisciplinary problem in connection with the involvement in the pathogenesis not only of reproductive system, but also multifaceted metabolic disorders, many of which are pathognomonic for cholelithiasis. Presented in the article the literature and their own clinical observation suggest predisposing role in the development of PCOS cholelithiasis. Hormonal contraceptives greatly increase the risk of gallstone disease, and may be the trigger of stone formation. The individualized approach to the appointment of COC patients with PCOS with the additional risk of cholelithiasis, and dynamic monitoring would prevent the onset and progression of cholelithiasis.

Key words: gallstone disease, polycystic ovary syndrome, comorbidity.

[✉]jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V. Cholelithiasis as comorbidity polycystic ovary syndrome disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 45–48.

Взаимосвязь желчнокаменной болезни (ЖКБ) и женского пола хорошо известна. Женщины детородного возраста в 4 раза чаще страдают этим заболеванием, чем мужчины. В основе патогенеза образования желчных камней в большинстве случаев ведущую роль играют два ключевых механизма: изменение химического состава желчи с перенасыщением ее холестерином, с одной стороны, и нарушением моторно-эвакуаторной функции с развитием застойных явлений в желчном пузыре – с другой. Гендер-ассоциированными факторами, влияющими на реализацию этих двух механизмов у женщин детородного возраста, являются половые гормоны – эстрогены и прогестерон. В связи с этим неудивительно, что частота развития ЖКБ прямо коррелирует с частотой беременностей и родов, когда концентрация женских половых гормонов максимальна.

Однако вне зависимости от пола и анамнеза деторождения в настоящее время большее значение приобрели другие факторы, под влиянием которых распространенность ЖКБ неуклонно и стремительно растет во всем мире, превратив ее в одну из «болезней цивилизации». К «универсальным», независимым от пола факторам риска ЖКБ, помимо наследственного и возрастного, относят целую группу факторов, связанных с особенностями образа жизни и питания (нерегулярное питание, высокожировая и высокоуглеводная диета при дефиците пищевых волокон, гиподинамия, быстрое снижение массы тела) и нарушением обмена веществ (ожирение, инсулинорезистентность – ИР, сахарный диабет – СД типа 2, нарушения липидного обмена) [2, 7]. Перечисленные обменные нарушения во многом являются следствием изменений образа жизни и «западной» диеты в экономически развитых странах.

Вместе с тем указанные расстройства метаболизма нередко считаются не только первичной изолированной патологией, но и могут быть частью комплексных нейро-обменно-эндокринных синдромов, одним из которых является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

СПКЯ – комплекс обменно-эндокринных нарушений

СПКЯ считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и одной из наиболее значимых причин в структуре эндокринного бесплодия. СПКЯ выявляется в зависимости от используемых диагностических критериев у 4–25% женщин репродуктивного возраста [6, 38]. Диагностически значимым при выявлении СПКЯ является наличие двух из трех следующих критериев: клинические или биохимические симптомы гиперандрогении, овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция) и поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время СПКЯ рассматривается не как исключительно репродуктивно-эндокринная патология, но как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и расстройств метаболизма. Ассоциированные с СПКЯ атерогенные дислипидемии, ИР и, нередко, ожирение лежат в основе формирования повышенного риска и более ранней манифестации, чем в общей популяции, СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Почти у 40% женщин с СПКЯ выявляется комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [18]. ИР выявляется примерно у 70% пациенток с СПКЯ, и в 10% случаев эта патология сочетается с СД типа 2 [19]. Примечательно, что почти в 1/2 случаев при СПКЯ присутствие ИР не зависит

*Впервые опубликована в журнале «Гинекология», 2015, т. 17, №3.

от массы тела. В ряде случаев пациентки с СПКЯ на ранних этапах заболевания могут не иметь нарушений углеводного обмена, однако в течение 3 лет у 25% из них развивается ИР [33]. Кроме того, характерная для СПКЯ гиперандрогения дополнительно оказывает влияние на разные параметры метаболизма. Превышающие нормальные значения уровни андрогенов имеют высокую корреляцию с ИР [8, 28]. Показано обратное влияние и самой ИР на повышение активности андрогенов при СПКЯ. На фоне гиперинсулинемии в печени снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению концентрации в плазме свободного биологически активного тестостерона [10]. Более того, риски развития метаболического синдрома и СД типа 2 у женщин напрямую коррелируют с повышением концентрации тестостерона [13, 16].

Нарушения липидного обмена, часто сопровождающие СПКЯ, характеризуются повышением общего холестерина и его атерогенных фракций – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением антиатерогенной фракции – липопротеидов высокой плотности, а также увеличением уровня триглицеридов. Дислипидемия при СПКЯ может быть как следствием ожирения, так и ассоциирована с ИР [40]. Менее понятным является влияние избытка андрогенов при СПКЯ на обмен липидов. Тестостерон способствует снижению атерогенного липопротеина А, тогда как дегидроэпиандростерон повышает чувствительность тканей к инсулину [40]. Вместе с тем была показана гетерогенность метаболического фенотипа у пациенток с СПКЯ в зависимости от выраженности гиперандрогении. Высокие уровни андрогенов взаимосвязаны с нарушением липидного обмена и чувствительности тканей к инсулину [9].

Таким образом, в патогенез СПКЯ интегрирован сложный комплекс взаимосвязанных и взаимоусугубляющих расстройств эндокринного статуса и обменных нарушений, являющихся предрасполагающим базисом развития целого ряда заболеваний.

СПКЯ и ЖКБ – перекрест патогенетических путей

Как уже упоминалось, описанные нарушения углеводного и жирового обмена также входят в группу факторов риска ЖКБ. В исследованиях последних лет убедительно продемонстрирована взаимосвязь гиперинсулинемии с образованием холестериновых камней, СД и ожирением [15, 35]. Составляющая гиперинсулинемии в патогенезе ЖКБ складывается из влияния на обмен холестерина и воздействия на моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря. На фоне гиперинсулинемии повышается активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-СоА-редуктазы), центрального фермента биосинтеза холестерина, и как следствие – увеличивается синтез холестерина и захват печенью ЛПНП, что в результате увеличивает секрецию холестерина с желчью и его концентрацию в желчном пузыре [31]. Аналогично у пациентов с СД экзогенно вводимый инсулин повышает степень насыщения желчи холестерином [12]. Неожиданным оказалось влияние высокого уровня инсулина на сократительную функцию желчного пузыря. ИР связана с дисфункцией желчного пузыря даже в отсутствие ожирения или СД, что указывает на прямое влияние на его сократительную активность [30]. На фоне гиперинсулинемии у пациенток с СД типа 2 нарушается и базальная, и стимулированная холецистокинином моторная активность желчного пузыря [20, 22].

Исследования, посвященные определению взаимосвязи СПКЯ и ЖКБ, немногочисленны. Помимо нарушений липидного обмена, присущих СПКЯ и приводящих в результате цепи биохимических событий к нарушению реологических свойств желчи, свой вклад в патогенез камнеобразования вносит ИР.

Гиперинсулинемия при СПКЯ, как и при других патологических состояниях, сопровождаемых ИР, нарушает мо-

торную активность желчного пузыря. Подтверждением значимости этого фактора является улучшение сократительной функции желчного пузыря при назначении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (метформин) у пациенток с СПКЯ и установленной ИР и гиперинсулинемией [23].

Гиперандрогения при СПКЯ также вносит свой вклад в дисфункцию желчного пузыря. Согласно данным экспериментальных исследований тестостерон и дигидротестостерон ингибируют сократительную активность желчного пузыря за счет ее регуляции через негеномные пути. Предположительно андрогены нарушают поступление кальция в клетку из внеклеточного пространства и увеличивают секрецию внутриклеточного кальция, приводя к значительному снижению его содержания в клетке, что в конечном итоге снижает сократительную способность желчного пузыря [25]. В исследовании S.Isik и соавт. уровень тестостерона при СПКЯ позитивно коррелировал с объемом желчного пузыря натощак и негативно – с показателями фракции выброса желчи из желчного пузыря через 20 мин после приема желчегонного завтрака, что свидетельствует о снижении сократительной функции желчного пузыря под влиянием андрогенов [23].

Гормональные контрацептивы – дополнительный фактор риска ЖКБ

В современном алгоритме коррекции связанных с СПКЯ нарушений менструального цикла и лечения проявлений андрогензависимых дерматопатий на 1-й линии стоят гормональные контрацептивы, которые назначаются, как правило, на длительный период. Взаимосвязь применения гормональных и особенно комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с развитием ЖКБ неоднократно подтверждена в многочисленных исследованиях [2, 7]. В составе КОК в процесс образования желчных камней вносят свою лепту как этинилэстрадиол, так и прогестины.

Наиболее распространены при ЖКБ камни, преимущественно состоящие из холестерина. Патогенез камнеобразования состоит из нескольких последовательных стадий, фундаментом которых являются нарушение физико-химических свойств желчи с перенасыщением ее холестерином и снижение сократительной функции желчного пузыря [1, 3]. При нарушенной моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и высокой концентрации холестерина в пузырной желчи создаются условия для формирования и преципитации кристаллов холестерина и их дальнейшего роста с образованием камней. Синтетический эстроген, этинилэстрадиол, аналогично эндогенным эстрогенам, взаимодействуя с рецепторами в печени, оказывает ряд модулирующих эффектов на обмен холестерина. Однако в отличие от собственных эстрогенов его действие является более выраженным за счет большей аффинности к эстрогеновым рецепторам и более продолжительной циркуляции в кровотоке. Результат воздействия эстрогенов – увеличение содержания холестерина в пузырной желчи за счет суммирования множества эффектов: индукции экспрессии ГМГ-СоА-редуктазы и увеличения синтеза холестерина в печени [26, 34]; повышения экспрессии рецепторов ЛПНП в печени и увеличения захвата богатых холестерином ЛПНП [21]; активации липолиза в жировой ткани с повышенным высвобождением липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и дальнейшим транспортом их в печень [14, 27]; увеличения абсорбции холестерина в тонкой кишке [17]. Прогестины, как и натуральный прогестерон, оказывают миорелаксирующий эффект на гладкомышечные клетки стенки желчного пузыря, уменьшают его сократительную активность и фракцию выброса в ответ на стимуляцию холецистокинином, приводя к развитию застойных явлений [24, 37]. Помимо влияния на функцию желчного пузыря прогести-

ны увеличивают активность печеночной липазы, стимулируют захват и расщепление в печени транспортных частиц, насыщенных холестерином (ЛПОНП, ЛПНП, ремнантные хиломикроны), и таким образом повышают выделение холестерина с желчью [11, 36]. Существует мнение, что применяемые в настоящее время низко- и микродозированные КОК существенно не повышают вероятности развития ЖКБ [39]. Однако, согласно нашим данным, при наличии у пациенток с СПКЯ факторов риска ЖКБ назначение КОК может явиться триггером процесса камнеобразования.

Этими факторами в наблюдаемой нами группе, включившей пациенток с СПКЯ (n=22), длительно принимавших КОК и имевших ультразвуковые признаки ЖКБ, явились нарушения обмена липидов в 16 (72,7%) случаях, снижение моторной функции желчного пузыря – 13 (59%), гиперинсулинемия – 17 (77,2%), ожирение или избыточная масса тела – 10 (45,4%), семейный анамнез ЖКБ – в 7 (31,8%) наблюдениях.

Таким образом, пациентки с СПКЯ представляют собой группу, требующую настороженности клиницистов в отношении возможного развития ЖКБ, поскольку наличие у них исходных метаболических нарушений и прием гормональных контрацептивов создают совокупность дополнительных факторов риска холелитиаза как эндогенного, так и ятрогенного происхождения.

Клинический случай

Пациентка Д, 24 лет в январе 2013 г. обратилась с жалобами на периодически возникающие ноющие боли в правом подреберье, преимущественно через 30–40 мин после приема пищи, горький привкус во рту, метеоризм на протяжении 1 мес. Из анамнеза известно, что пациентка с детского возраста наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу дискинезии желчного пузыря по гипотоническому типу.

Среди сопутствующей патологии следует отметить СПКЯ, сопровождающийся нарушением менструального цикла с менархе по типу олигоменореи, ановуляцией, лабораторными и клиническими признаками гиперандрогении. В течение последних 2 лет пациентка принимала КОК (этинилэстрадиол 30 мкг, дросперинон 3 мг) с целью регуляции менструального цикла.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые розовой окраски. Язык чистый влажный. Рост – 167 см. Масса тела – 71 кг. Индекс массы тела – 25,4 кг/м². Окружность талии – 81 см. Обхват бедер – 102 см. При аускультации легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот округлой формы, при пальпации болезненный в точке желчного пузыря.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимания признаки атерогенной дислипидемии с повышением показателей общего холестерина до 6,2 ммоль/л, ЛПНП – до 3,9 ммоль/л и триглицеридов – 1,9 ммоль/л, гиперинсулинемия (инсулин натощак – 25,7 мкЕд/мл).

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлены эхографические признаки билиарного сладжа. Пациентке была назначена литолитическая терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с желчегонными препаратами и рекомендацией проведения динамического ультразвукового контроля эффективности лечения 1 раз в 3 мес. На фоне лечения пациентка отметила клиническое улучшение, в связи с чем через 1 мес самостоятельно прекратила терапию и дальнейшего контрольного обследования не проходила.

В феврале 2014 г. на фоне продолжающегося приема КОК возобновились ноющие боли в правом подреберье, которые сопровождалась тошнотой, горьким привкусом во рту и вздутием живота. При обследовании в просвете желчного

пузыря были выявлены 5 конкрементов диаметром до 4 мм. Пациентке была назначена литолитическая терапия урсодезоксихолевой кислотой, однако в апреле – июне 2014 г. после погрешностей в диете неоднократно возникали приступы острых болей в правом подреберье по типу желчных коликов, в связи с чем в июле 2014 г. была произведена лапароскопическая холецистэктомия в плановом порядке.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие ЖКБ у больной с СПКЯ на фоне длительного приема комбинированных гормональных контрацептивов. У пациентки имелась совокупность факторов риска камнеобразования: нарушение моторной функции желчного пузыря в анамнезе, длительное применение КОК и наличие метаболических нарушений, ассоциированных с СПКЯ (дислипидемия, ИР). Обнаруженный у пациентки билиарный сладж относится к начальной предкаменной стадии ЖКБ. Выявление ЖКБ на стадии билиарного сладжа (неоднородная желчь, «осадок», сгустки) имеет большое практическое значение в связи с обратимостью заболевания на данном этапе в большинстве случаев. Для улучшения реологических свойств желчи и солюбилизации в ней холестерина, а также медикаментозного литолиза холестериновых конкрементов широко используются препараты урсодезоксихолевой кислоты. Литолитический эффект урсодезоксихолевой кислоты обеспечивается за счет ее гидрофильности и способности к образованию жидких кристаллов с холестерином в перенасыщенной желчи, уменьшения всасывания холестерина в кишечнике и ингибирования биосинтеза холестерина в печени [4]. Проведение литолитической терапии в данном клиническом наблюдении могло предотвратить дальнейшее прогрессирование ЖКБ и ее переход в стадию камнеобразования. Следует отметить, что сохранение этиопатогенетических факторов (прием КОК, дислипидемия, гиперинсулинемия, нарушение функции желчного пузыря) требовало, возможно, более длительного применения литолитической терапии с дальнейшим динамическим контролем и при необходимости проведения повторных курсов лечения. Результатом отсутствия адекватного лечения и дальнейшего динамического наблюдения стал переход заболевания во II стадию ЖКБ с дальнейшим развитием хронического калькулезного холецистита, потребовавшего проведения хирургического лечения.

Заключение

Таким образом, пациентки, страдающие СПКЯ, представляют собой группу риска по развитию ЖКБ в связи с высокой распространенностью у них метаболических нарушений, ассоциированных с ее патогенезом. Применение КОК данной категорией женщин значительно повышает риск ЖКБ и может явиться пусковым фактором камнеобразования.

В связи с этим при назначении КОК в этой группе пациенток следует активно выявлять и учитывать индивидуальные риски ЖКБ, среди которых ожирение, нарушение липидного обмена, дисфункциональные расстройства моторики желчного пузыря, ИР и наследственные факторы. Это позволит индивидуализированно подходить к назначению КОК, проводить динамическое наблюдение за состоянием желчного пузыря, своевременно выявлять ЖКБ на ранней предкаменной стадии и проводить соответствующую превентивную терапию дальнейшего прогрессирования литогенеза.

Литература/References

- Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. Пер. с нем. Под общ. ред. В.Т.Ивашкина, А.А.Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Gerok V., Blum Kh.E. Zabolevaniia pečeni i zhelcheyveditel'noi sistemy. Per. s nem. Pod obshch. red. V.T.Ivashkina, A.A.Sheptulina. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]

2. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. / Ivanchenkova R.A. Khronicheskie zabolevaniia zhelchevyvodiaschikh putei. M.: Atmosfera, 2006. [in Russian]
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Тер. архив. 2004; 2: 75–9. / Il'chenko A.A. Klassifikatsiia zhelchnokamennoi bolezni. Ter. arkhiv. 2004; 2: 75–9. [in Russian]
4. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Leishner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniim zhelchnykh putei. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.E.Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
6. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блэквелла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoi meditsine. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
7. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77: 221–9.
8. Acien P, Queda F, Matallin P et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32–40.
9. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
10. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66 (4): 513–7.
11. Basdevant A. Steroids and lipid metabolism: Mechanism of action. *Int J Fertil* 1992; 37 (Suppl. 2): 93–7.
12. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Eng J Med* 1977; 296: 1365–71.
13. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492–7.
14. Cryer A. Comparative biochemistry and physiology of lipoprotein lipase. In: Borenstajn J (ed.) *Lipoprotein lipase*. Chicago, IL, 1987; p. 277–327.
15. Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000; 31: 528–30.
16. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288–99.
17. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQ-H. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G269–G276.
18. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.
19. Freeman R, Pollack R, Rosenbloom E. Assessing impaired glucose tolerance and insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome with a muffin test: alternative to glucose tolerance test. *Endocr Pract* 2010; 16 (5): 810–7.
20. Gielkens HA, Lam WF, Coenraad M et al. Effect of insulin on basal and cholecystokinin-stimulated gallbladder motility in humans. *J Hepatology* 1998; 28: 595–602.
21. Gilat T, Konikoff F. Pregnancy and the biliary tract. *Can J Gastroenterol* 2000; 14–37.
22. Hahn JS, Park JY, Park KG et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2391–4.
23. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz U et al. Impaired gallbladder motility and the effect of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76 (3): 373–8; doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04210.x
24. Kline LW, Karpinski E. Progesterone inhibits gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2005; 70 (9): 673–9.
25. Kline LW, Karpinski E. Testosterone and dihydrotestosterone inhibit gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2008; 73: 1174–80.
26. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41 (2): 359–65.
27. Lundholm L, Zang H, Hirschberg AL et al. Key lipogenic gene expression can be decreased by estrogen in human adipose tissue. *Fertil Steril* 2008; 90: 44–8.
28. Luque-Ramirez M, Alpanes M, Escobar-Morreale HF. The determinants of insulin sensitivity, b-cell function, and glucose tolerance are different in patients with polycystic ovary syndrome than in women who do not have hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2010; 94: 2214–21.
29. Mendez-Sanchez N, Vega, H, Uribe M et al. Risk factors for gallstone disease in Mexicans are similar to those found in Mexican-Americans. *Digest Dis Sci* 1998; 43: 935–9.
30. Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 940–8.
31. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224 (1): 8–19.
32. Ness GC, Zhao Z, Wiggins L. Insulin and glucagon modulate hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by affecting immunoreactive protein levels. *J Biol Chem* 1994; 269: 29168–72.
33. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95: 210–5.
34. Philipp BW, Shapiro DJ. Estrogen regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acetyl-CoA carboxylase in *Xenopus laevis*. *J Biol Chem* 1981; 256 (6): 2922–7.
35. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299–303.
36. Sacks FM, Walsh BW. The effects of reproductive hormones on serum lipoproteins: Unresolved issues in biology and clinical practice. *Multidisciplinary perspectives on menopause. Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 272–85.
37. Simon JA, Donald B, Hunninghake MD et al. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary Tract Surgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135 (7): 493–501.
38. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6: 1–13; doi: 10.2147/CLEPS37559
39. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 335–41.
40. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In *The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996; p. 201–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: juspr@mail.ru

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай

А.Н.Выдрыч✉

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Ожирение приводит к нарушению репродуктивного здоровья женщин, сопровождаясь нарушением менструального цикла, бесплодием, гиперандрогенными состояниями, высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез, осложненным течением беременности и родов. В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением – изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых стероидов в периферических тканях. Снижение массы тела способствует нормализации цикла, причем у многих больных даже без применения какой-либо дополнительной терапии, и восстановлению фертильности.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивные нарушения, сибутрамин.

✉an.vidrih@mail.ru

Для цитирования: Выдрыч А.Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 49–55.

Obesity in gynecologist's practice: clinical case

A.N.Vydrych✉

I.I. Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

Obesity leads to a violation of women's reproductive health, accompanied by menstrual irregularities, infertility, hyperandrogenic conditions, and poses the female at high risk for endometrial cancer, as well as the ovarian and breast, complicated pregnancy and childbirth. At the base of disorders of the pituitary – gonadal axis in women with changes in obesity are the central regulatory mechanisms function if ovary, adrenal cortex and changes in the metabolism of sex steroids peripheral tissues. Weight loss helps to normalize cycle, in many patients, even without any further therapy, and to restore fertility.

Key words: obesity, a violation of the reproduction, sibutramine.

✉an.vidrih@mail.ru

For citation: Vydrych A.N. Obesity in gynecologist's practice: clinical case. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 49–55.

Ожирение – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. В последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости ожирением практически во всех странах мира [5].

Его распространенность настолько велика, что ученые говорят о новой эпидемии XXI в. [5].

Особую значимость ожирение представляет для здоровья женщин детородного возраста. Дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея, аменорея, первичное или вторичное бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), невынашивание беременности, развитие гипотрофии плода, гестозов, осложнения в родах и послеродовом периоде, высокая частота репродуктивных потерь, рак молочной железы, эндометрия и яичников – вот неполный перечень проявлений нарушения репродуктивного здоровья у женщин, страдающих ожирением [5, 6, 12, 13]. Так, например, нарушение функции яичников наблюдается у 46–96% женщин с ожирением [8, 18].

В настоящее время частота ожирения у женщин старше 20 лет в популяции достигает 35% [8, 12], а согласно прогнозам эпидемиологов, к 2025 г. ожирением будут страдать 50% женщин.

В научной литературе широко обсуждается влияние ожирения на фертильность, поскольку проблема затрагивает женщин с момента становления менархе и на протяжении всего активного репродуктивного возраста [12]. Показано, что имеется прямая зависимость между величиной массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции (B.Zumoff, 1998). Доказано, что чем больше выражена степень ожирения, тем значительно больше риск развития репродуктивных нарушений [5, 8].

Патогенетические механизмы

В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых

стероидов в периферических тканях [8, 22]. Ключевую роль в регуляции репродуктивной функции играют гонадотропин-рилизинг-гормоны, вероятно, гипоталамус реагирует на изменения уровня эстрогенов при ожирении [2, 3]. Избыток жировой ткани приводит к накоплению в ней стероидов и активных, циркулирующих в крови эстрогенов, что в свою очередь способствует изменению секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов, гормонов аденогипофиза и яичников [14, 15, 20]. Вследствие нарушения выработки гонадотропин-рилизинг-гормонов изменяются ритм и амплитуда выброса лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), увеличивается соотношение ЛГ/ФСГ, что является одним из определяющих факторов развития, например, такого заболевания, как поликистоз яичников [6, 8].

Кроме того, гиперсекреция ЛГ способствует стимуляции продукции андрогенов и накоплению их в жировой ткани.

Долгое время адипоциты рассматривались как относительно инертное, статическое энергетическое депо [15]. Однако в последние годы жировая ткань признана активным эндокринным и паракринным органом. Оказалось, что адипоциты секретируют множество гормонов и цитокинов, которые оказывают как центральное действие на регуляцию энергетического обмена (например, лептин), так и периферические эффекты на чувствительность к инсулину или инсулинорезистентность [14, 15, 20]. Связь между количеством жировой массы и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований: показано, что при достижении определенной критической массы тела увеличивается периферическая конверсия из андростендиона в эстрон, а затем, при участии фермента 17-гидроксистероиддегидрогеназы, в эстрадиол, прежде всего в жировой ткани и печени [15, 20].

Таким образом, жировая ткань может самостоятельно продуцировать эстрогены и трансформировать в эстрогены андрогенные гормоны. Вследствие этого при ожирении развивается эндогенная гиперэстрогения, которая во многом обусловлена эстрогенами экстрагонадного происхождения [7, 16].

Функциональная гиперэстрогения при ожирении ассоциирована с повышенным риском развития рака молочной железы и эндометрия. Длительное влияние эстрогенов приводит к формированию гиперпластических и неопластических процессов эндометрия у больных с ожирением [6, 7, 16]. У 60–70% женщин с ожирением наблюдается атипичная гиперплазия эндометрия с последующей трансформацией в аденокарциному, что позволило патогенетически обосновать выделение гормонозависимых вариантов развития этой патологии и их склонность к рецидивированию [16, 22]. Степень риска возрастает линейно параллельно степени ожирения и достигает десятикратной величины у пациенток с массой тела, на 25 кг превышающей идеальную. Смертность от рака молочной железы и риск рецидива также повышаются при ожирении.

Нарушения углеводного обмена

В развитии овариальной недостаточности при ожирении существенную роль играют инсулинорезистентность и ответная гиперинсулинемия. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции, что нарушает процессы фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках.

Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность вызывают избыточную продукцию андрогенов через рецепторы инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17a, основного контролирующего фермента в синтезе андрогенов, что в свою очередь усиливает синтез андрогенов яичниками. Из избытка андрогенов экстрагландулярно происходит увеличенная ациклическая неадекватная продукция эстрогенов (переход андрогенов в эстрогены в жировой ткани). Таким образом формируется порочный круг гиперстимуляции в системе гипоталамус–гипофиз–яичники: снижается секреция эстрогенов яичниками, а экстрагландулярная продукция андрогенов увеличивается. Неадекватная стимуляция яичников гонадотропинами и андрогенами с повышенным уровнем их в яичниках ингибирует созревание фолликулов и ускоряет процесс их атрезии. Нарушения фолликулогенеза приводят к развитию ановуляторного первичного или вторичного бесплодия, а гиперандрогенемия – к гирсутизму и угревой сыпи (андрогенозависимым дерматозам) [3, 7, 9]. Гиперэстрогемия сенситилизирует гонадотрофы гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону гипоталамуса и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения. Установлено, что гиперинсулинемия вызывает избыточную продукцию андрогенов через влияние на рецепторы ИФР-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17a яичников и надпочечников – основного контролирующего фермента в синтезе андрогенов [7, 20, 22]. Вторым важным механизмом действия гиперинсулинемии является снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что в условиях гиперандрогении способствует усилению тканевого действия тестостерона, так как большие количества тестостерона находятся в несвязанном и биологически активном состоянии [4, 7]. Высокий уровень андрогенов является причиной усиления атрезии фолликулов, утолщения белочной оболочки, гиперплазии тека-клеток стромы, дистрофии клеток гранулезы, т.е. формирования поликистоза яичников [9, 17].

Проблемы

При СПКЯ причинами для обращения к гинекологу чаще всего являются бесплодие или нарушения менструального цикла (НМЦ): олигоменорея, опсоменорея, аменорея. Ино-

гда НМЦ перемежаются эпизодами дисфункциональных кровотечений на фоне гиперплазии эндометрия [7, 18].

Одной из частых ошибок в ведении данного контингента пациенток является то, что до назначения лечения ожирения проводится стимуляция функции яичников. При длительной стимуляции овуляции без снижения массы тела может развиваться синдром преждевременного истощения яичников (M. Norman и соавт., 1991). В связи с этим необходимым патогенетическим методом лечения нарушения репродуктивной функции у таких пациенток является снижение массы тела.

Снижение массы тела

Результатами многочисленных исследований доказано, что коррекция массы тела приводит к нормализации цикла, у многих больных даже без применения какой-либо дополнительной терапии, и к восстановлению фертильности [4, 19, 21]. Так, M.Hollmann и C.Galletly (1998 г.) приводят данные о том, что на фоне снижения массы тела произошло восстановление менструальной функции у 80% женщин без назначения какой-либо другой терапии и у 29% из них наступила беременность без стимуляции овуляции. Показано, что для восстановления цикличности менструального цикла у женщин с ожирением нередко бывает достаточно снижения массы тела на 10–15% [19, 21]. Так, по данным Mitchek и соавт. (1999 г.), при снижении массы тела на 15% и более у 70% женщин с ожирением и ановуляцией наступила беременность без применения каких-либо других методов терапии.

Наши данные также свидетельствуют о том, что во многих случаях при гипофункции яичников разного генеза своевременная коррекция массы тела приводит к восстановлению ритма менструаций, а применение в последующем стимуляторов овуляции на фоне снижения массы тела более эффективно. При этом необходимо учитывать, что для индукции овуляции у пациенток с ожирением требуются более высокие дозы кломифенцитрата, чем при отсутствии такового.

В связи с этим центральное место в комплексном лечении пациенток с разными репродуктивными нарушениями и ожирением должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы тела. Можно полагать, что своевременно проведенное лечение способно предотвратить наступление серьезных последствий ожирения, а также возникновение акушерских осложнений, невынашивания, гестозов, гестационного диабета [6, 8, 12].

Особенно важно решение данной проблемы, если наблюдается центральный (висцеральный) тип ожирения, который часто сопровождается тяжелыми метаболическими сдвигами, угрожающими риском развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни и неопластических процессов [13, 21].

Процесс снижения массы тела требует комплексного подхода. Женщина должна осознать необходимость изменения образа жизни и нормализации массы тела как одного из основных этапов лечения гинекологических проблем. Обязательный компонент терапии – соблюдение принципов рационального питания и режима физических нагрузок. Рекомендуются тактика умеренного, постепенного снижения массы тела, оптимальным является снижение массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю. При этом, учитывая ограниченный репродуктивный период и значительные метаболические сдвиги, в индивидуальные схемы лечения необходимо включать медикаментозную терапию [10]. Лекарственные средства способствуют более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных лечению.

Патогенетическими средствами для лечения ожирения являются препараты центрального действия, которые воздействуют на основные пути регуляции пищевого поведения и не только обеспечивают эффективное снижение массы тела, но и способствуют выработке правильного пищевого поведения.

Сибутрамин

В последние годы одним из наиболее эффективных препаратов в лечении ожирения является сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы (ЦНС). В первую очередь сибутрамин позволяет быстрее почувствовать насыщение, что приводит к уменьшению количества пищи в среднем на 20%, а также продлевает чувство сытости. Это крайне важно, поскольку уменьшается потребность в еде, облегчается адаптация к здоровому питанию без ущерба для качества жизни, достигается приверженность лечению. С другой стороны, сибутрамин увеличивает расход энергии на термогенез, что также имеет большое значение. При уменьшении количества съедаемой пищи организм сокращает и «расходы», что может уменьшить темпы снижения массы тела. Дополнительная трата энергии поддерживает скорость основного обмена (ключевой статьи расхода энергии), интенсифицируя процесс похудения. В результате пациенты, принимающие сибутрамин, легче и быстрее теряют лишние килограммы [10]. Сибутрамин положительно влияет на резистентность к инсулину и не изменяет всасывание нутриентов. Патогенетическая терапия предусматривает нормализацию нейромедиаторного обмена ЦНС, поэтому препарат сибутрамин отвечает этим требованиям и может быть рекомендован в комплексном лечении ожирения у женщин с нарушением репродуктивной функции.

В нашей стране зарегистрировано и рекомендовано к применению лекарственное средство отечественного производства Редуксин® – комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ). МКЦ является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием, что повышает профиль безопасности препарата. Редуксин® выпускается в виде капсул в дозировке сибутрамина 10 и 15 мг, которые рекомендовано принимать однократно, утром, независимо от приема пищи. Как правило, лечение необходимо начинать с минимальной дозы 10 мг/сут, под контролем артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Если за 4 нед потеря массы тела составляет менее 2 кг, то при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Особенно важно, что выраженное снижение массы тела на фоне приема Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности, висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 5% от исходной за 3 мес лечения [10].

Стоит отметить, что лечение ожирения зачастую осложняется низкой мотивацией пациента и необходимостью постоянного врачебного контроля хода терапии, выполнения предписанных диетических рекомендаций и оказания психологической помощи пациенту.

Целям улучшения лечения ожирения и обеспечения постоянного взаимодействия врач–пациент отвечает Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике – ПримаВера. Программа проводится по всей России с октября 2012 г. по настоящее время под руководством Эндокринологического научного центра. Программа является междисциплинарной и объединяет около 3 тыс. врачей разных специальностей, включая и врачей-гинекологов.

Таблица 1. Исходные показатели наблюдаемых пациентов		
Показатель	1-я группа (n=412)	2-я группа (n=491)
Масса тела, кг (M±Sd, min–max)	95,3±10,11 (56,0–134,0)	97,4±12,54 (68,0–149,0)
ИМТ (M±Sd, min–max)	34,8±3,54 (25,2–47,5)	36,1±4,47 (25,88–54,73)
Окружность талии, см (M±Sd, min–max)	106,9±12,88 (79,0–144,0)	106,2±13,62 (75,0–150,0)
ЧСС, уд/мин (M±Sd, min–max)	76,6±8,71 (56,0–108,0)	73,3±7,25 (52,0–98,0)
САД, мм. рт. ст. (M±Sd, min–max)	122,4±8,77 (90,0–150,0)	126,3±9,37 (90,0–160,0)
ДАД, мм. рт. ст. (M±Sd, min–max)	79,2±8,67 (60,0–109,0)	79,5±7,79 (50,0–109,0)

Одной из целей программы являлась оценка эффективности применения препарата Редуксин® у пациентов с ожирением и разными сопутствующими заболеваниями. В связи с этим при анализе промежуточных результатов была особо выделена группа женщин, имеющих ту или иную гинекологическую патологию. При этом, поскольку на эффективность терапии может влиять не только коморбидный фон, но и возрастные особенности, связанные с изменением гормонального статуса, пациентки были разделены на группы не только в зависимости от сопутствующей патологии, но и с учетом их возраста.

Первую группу составили женщины (n=412) в возрасте от 18 до 40 лет с ожирением и разными нарушениями репродуктивной функции: относительное бесплодие (n=145), СПКЯ (n=184), разные виды НМЦ (n=83). Вторую группу составили женщины в возрасте старше 40 лет (n=491), страдающие метаболическим синдромом (n=394) или ожирением в сочетании со следующими состояниями: климакс (n=26), эндометриоз/эндометрит (n=15), миома матки (n=56).

Исходные показатели пациенток представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica SPSS 8,0 для Windows. Статистическая значимость отличий от нуля средних изменений показателей эффективности и показателей жизненных функций по визитам исследования по сравнению с исходными значениями тестировалась с помощью одновыборочного критерия Стьюдента. Средние изменения представлены вместе с соответствующими 95% интервалами.

В обеих группах было показано, что результаты терапии Редуксином пропорциональны длительности лечения. При этом зависимость эффективности лечения от возраста пациенток не наблюдалась. В среднем в обеих группах динамика снижения индекса массы тела (ИМТ) за 3 мес терапии составила 3,31±0,23 кг/м² (8,9±0,82 кг, p<0,001), за 6 мес терапии удалось добиться снижения ИМТ на 5,44±2,42 кг/м² (14,85±6,5 кг). В группе двенадцатимесячного лечебного курса снижение ИМТ было в 1,3 раза более выраженным и составило 6,85±3,18 кг/м² (18,7±8,4 кг). Уменьшение окружности талии после 3, 6 и 12 мес терапии в среднем в группах составило 5,94±3,31, 10,96±6,64 и 17,85±9,67 см (p<0,001) соответственно, что может также говорить о пользе более длительной терапии Редуксином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития разных метаболических нарушений.

Динамика антропометрических данных в группах показана на рис. 1–3.

Полученные результаты демонстрируют высокий ответ на терапию Редуксином. Так, за 6 мес лечения клинически значимого снижения массы тела на 10% и более добились

55,1% (n=227) и 60,9% пациенток (n=299) в 1 и 2-й группах соответственно. А 24,0% (n=99) пациенток из 1-й группы и 16,9% (n=83) пациенток из 2-й снизили массу тела за этот период более чем на 20%.

При этом у 60,4% пациенток из 1-й группы и 47,8% пациенток из 2-й за 12 мес терапии удалось снять диагноз «ожирение», а у 6,7% пациенток 1-й группы и 16% пациенток 2-й – изменить диагноз «морбидное ожирение» на «ожирение 2-й степени».

Таким образом, можно с уверенностью говорить о целесообразности как минимум шестимесячного курса терапии Редуксином для достижения целевого снижения массы тела на 10–14% от исходной и закрепления полученного результата, а также о возможности и целесообразности в зависимости от результатов продления терапии до 12 мес.

В рассматриваемых группах в течение как 6, так и 12 мес терапии наблюдалась положительная динамика показателей ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, причем более выраженное снижение массы тела оказывает более значимое положительное влияние на изменение этих параметров (в среднем -2,89/-3,13 уд/мин, -3,58/-3,94 мм. рт. ст. и -3,44/-3,79 мм. рт. ст. соответственно, p<0,001).

В обеих группах отмечена хорошая переносимость терапии. В 1-й группе частота возникновения нежелательных явлений составила 1,3%, тогда как во 2-й группе – 6,1%, что может быть связано с возрастом пациенток. Эти явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере дальнейшего приема препарата.

Таким образом, результаты программы ПримаВера показали, что Редуксин® может эффективно помочь в коррекции массы тела у женщин с ожирением как репродуктивного возраста, так и климактерического периода, в том числе и наиболее резистентных к лечению за счет метаболических и гормональных нарушений.

Клинический разбор

В качестве примера положительного влияния снижения массы тела на фоне приема препарата Редуксин® рассмотрим историю болезни одной из участниц программы ПримаВера, пациентки К., которая в возрасте 24 лет обратилась в нашу клинику в 2014 г. с жалобами на избыточный рост волос на лице, теле (грудь, животе, спине), НМЦ (задержки до 60–90 дней) и избыточную массу тела.

Из анамнеза известно, что избыточная масса тела наблюдается с детского возраста, менархе наступило в 13 лет, менструальный цикл изначально нерегулярный (задержки до 50–90 дней), с этого же времени отмечается повышенный рост жестких волос на лице, спине, груди, животе, руках, ногах.

При амбулаторном обследовании в 2008 г. наблюдалось: ЛГ – 10,4 мМЕд/мл (5,6–7,6), ФСГ – 4,8 мМЕд/мл (3,1–4,0), пролактин – 12,9 нг/мл (1,2–16,3), тестостерон – 1,57 нг/мл (0,46–0,55). Пациентке была рекомендована терапия эстроген-гестагенными препаратами, от которой она отказалась.

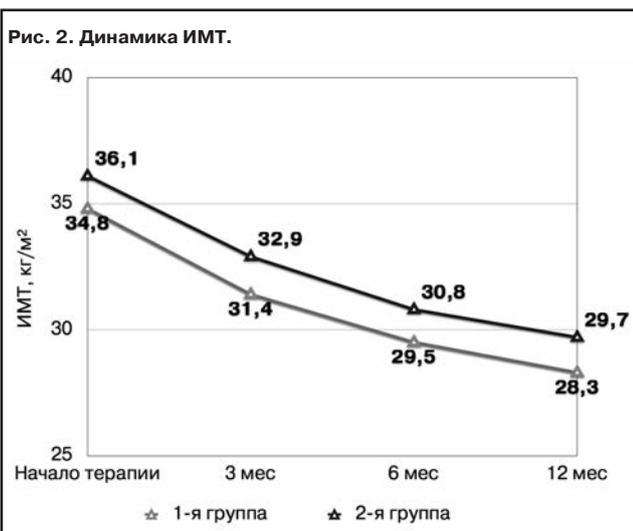
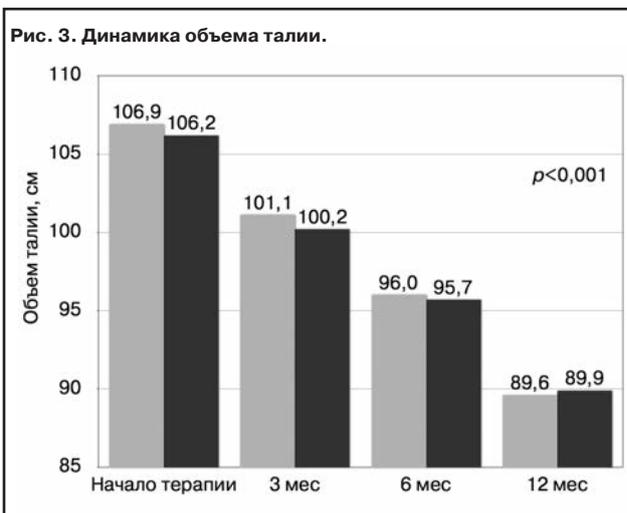
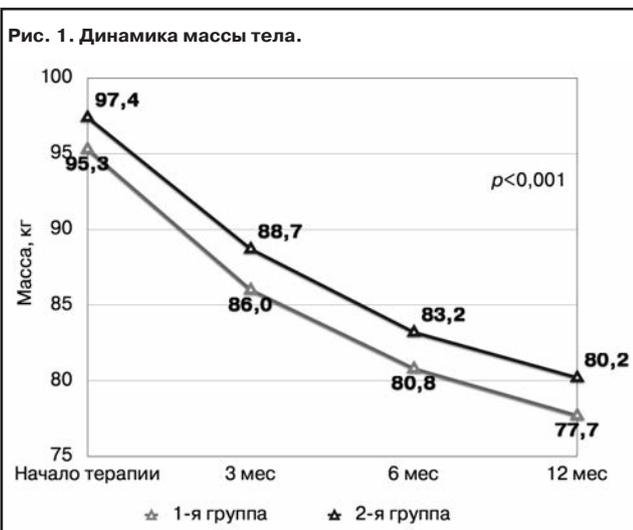
Повторное обследование было проведено в 2012 г. дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С) – 308 мкг/дл (65–380), 17-гидроксипрогестерон – 2,23 нг/мл (0,66–1,6), тестостерон – 1,09 нг/мл (0,46–0,55), андростендион – 25,1 нмоль/л (1–11,5). Проведена проба с 2 мг дексаметазона, получено снижение уровня ДЭА-С и тестостерона в 2 раза. Согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза от мая 2012 г. выявлены увеличение яичников, множественные фолликулы от 3 до 10 мм по периферии, гипоплазия матки.

При объективном осмотре выявлены избыточное питание с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в верхней половине туловища, на животе, acanthosis nigricans, рост жестких волос по средней линии живота,

Таблица 2. Гормональные и биохимические исследования

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	9,9	ФФ 1,1–11,6	МЕ/л
ФСГ	4,8	ФФ 3,0–14,4	МЕ/л
Эстрадиол	72,6	ФФ <84	пг/мл
Прогестерон	1,8	ФФ 1,0 – 3,8; ЛФ 2,3–56,6	нмоль/л
ГСПГ	15,2	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	11,2	0–4,1	пг/мл
ДЭА-С	2,0	0,35–4,3	мкг/мл
17-гидроксипрогестерон	0,6	ФФ 0,1–0,8	нг/мл
Дигидротестостерон	541	24–368	пг/мл
Инсулин	43,5	4–29,1	мкМЕ/мл
Адренокортикотропный гормон – 9.00	16,0	<46	пг/мл
Кортизол – 9.00	491,0	138–690	нмоль/л
Кортизол – 21.00	60,4	70–345	нмоль/л
Пролактин	354,0	40–530	мМЕ/л
Тиреотропный гормон	1,41	0,27–4,2	мкМЕ/мл
Глюкоза (натощак)	6,28	4,1–6,1	ммоль/л
Глюкоза (через 2 ч после нагрузки глюкозой)	6,86	<7,8	ммоль/л

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4 ФФ – фолликулярная фаза; ЛФ – лютеиновая фаза.



на груди, в поясничной области. Получены следующие антропометрические данные: рост – 1,78 м, вес – 106 кг, ИМТ – 34 кг/м², объем талии – 98 см, АД – 130/80 мм. рт. ст., ЧСС – 74 уд/мин.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Инструментальные исследования:

УЗИ органов малого таза

Матка уменьшена. Контур ровный. Структура однородная. Эндометрий 9,5 мм, секреторного типа, неоднороден с анэхогенными включениями до 3 мм. Шейка однородная. Эндцервикс не изменен. Правый яичник визуализируется нечетко, обычно расположен, увеличен (объем 11,3 см³). Лоцируется большое (более 10) количество фолликулов от 2 до 6 мм по периферии. Левый яичник обычно расположен, увеличен (объем 11,5 см³). Лоцируется большое количество (10–12) фолликулов от 2 до 7 мм по периферии. Свободная жидкость в малом тазу не определяется.

Заключение: НМЦ. По данным УЗИ нельзя исключить СПКЯ.

Диагноз

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных установлен диагноз: СПКЯ. НМЦ по типу опсоменореи. Гиперандрогенемия. Гирсутизм. Ожирение 1-й степени (ИМТ – 34 кг/м²) по андроидному типу. Нарушение гликемии натощак. Гиперинсулинемия.

Рекомендации

Рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты + диеты №9, назначен Редуксин® 10 мг + метформин 1700 мг/сут. Анализ крови на ЛГ, ФСГ, ГСПГ, инсулин, тестостерон общий и свободный тестостерон, андростендион

Таблица 3. Гормональные и биохимические исследования (через 3 мес)

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	8,0	ФФ 1,1–11,6; ЛФ <14,7	МЕ/л
ФСГ	5,0	ФФ 3,0–14,4; ЛФ 1,2–9,0	МЕ/л
ГСПГ	18,2	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	8,3	0–4,1	пг/мл
Инсулин	32,3	4–29,1	мкМЕ/мл
Глюкоза	5,93	4,1–6,1	ммоль/л

Таблица 4. Гормональные и биохимические исследования (через 6 мес)

Название теста	Результат	Нормы	Ед. изм.
ЛГ	6,0	ФФ 1,1– 11,6	МЕ/л
ФСГ	3,5	ФФ 3,0– 14,4	МЕ/л
ГСПГ	18,0	18–114	нмоль/л
Свободный тестостерон	4,0	0–4,1	пг/мл
Инсулин	27,0	4–29,1	мкМЕ/мл
Глюкоза	5,2	4,1–6,1	ммоль/л

через 3–4 мес, контроль глюкозы крови натощак и после еды.

При повторном обследовании через 3 мес отмечалось снижение массы тела на 8 кг (масса тела – 98 кг, ИМТ – 32 кг/м²), уменьшение объема талии на 5 см (объем талии – 93 см). Переносимость лечения хорошая, нежелательных явлений не было, значимых изменений уровня АД и частоты пульса не наблюдалось.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 3.

Пациентке рекомендовано увеличить суточную дозу Редуксина до 15 мг, продолжить прием метформина 1700 мг/сут, повторная консультация через 3 мес.

При очередном обследовании через 6 мес от начала терапии отмечалось снижение массы тела до 88 кг (-10 кг), уменьшение объема талии на 6 см (87 см), больная отмечает восстановление менструального цикла через 3–4 мес от начала терапии, уменьшение роста волос на теле, при контроле УЗИ органов малого таза – положительная динамика в виде уменьшения объема яичников.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 4.

В настоящее время пациентка не планирует беременность, рекомендовано продолжить лечение в прежнем объеме, повторная консультация через 3–4 мес.

Выводы

Таким образом, уменьшение массы жировой ткани, которая играет важную роль в механизмах развития инсулинорезистентности и формировании метаболического синдрома, можно рассматривать как основу лечебного эффекта проводимой терапии.

Снижение массы тела сопровождается коррекцией не только метаболических, но и гормональных параметров. Так, через 3 и особенно через 6 мес терапии отмечается достоверное уменьшение содержания ЛГ, повышение тестостерон-эстроген-связывающего глобулина, что приводит к закономерному снижению свободных фракций андрогенов, избыток которых оказывает негативное влияние на процессы созревания фолликулов. Снижение циркулирующих уровней андрогенов можно рассматривать как результат потери массы тела.

Интересно отметить, что к концу курса терапии на фоне снижения массы тела уменьшился объем яичников. Полученные данные дают основание полагать, что изменения в яичниках носят обратимый характер, их можно корректировать, не применяя гормональной терапии, а тем более хирургического лечения.

Снижение массы тела на фоне приема препарата Редуксин® способствует восстановлению ритма менструаций у женщин с ожирением и ановуляцией. Поскольку ожирению часто сопутствуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, к терапии, направленной на снижение массы тела, рекомендуется добавлять метформин по 850–2000 мг/сут. После нормализации метаболических нарушений у части женщин восстанавливается овуляторный менструальный цикл и наступает беременность. В связи с этим на фоне проведения комплексной метаболической терапии рекомендуется пользоваться контрацептивами во избежание наступления несвоевременной беременности.

Заключение

Ожирение приводит к нарушению репродуктивной функции женщины, сопровождаясь высокой частотой ановуляции, гиперандрогенными состояниями, НМЦ, бесплодием, высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез, самопроизвольным прерыванием беременности, осложненным течением беременности и родов. В основе нарушений функций гипофизарно-гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых стероидов в периферических тканях. Необходимым методом комплексного лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением является снижение массы тела. Своевременная коррекция массы тела у многих больных приводит к нормализации цикла и восстановлению овуляции, даже без применения какой-либо дополнительной терапии. Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) позволяет добиться значимого снижения массы тела, тем самым способствуя нормализации гормонального фона и восстановлению овуляторного менструального цикла, и может быть рекомендован в комплексном лечении ожирения у женщин с нарушением репродуктивной функции.

Литература/References

1. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии. Пробл. эндокр. 2000; 5: 33–5. / Babichev V.N., Marova E.I., Kuznetsova T.A. i dr. Retseptornye mekhanizmy gormonal'nogo signala v neuroendokrinologii. Probl. endokr. 2000; 5: 33–5. [in Russian]
2. Богданова М.Н. Роль половых стероидных гормонов в кровоснабжении матки при гипергонадотропной недостаточности яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. / Bogdanova M.N. Rol' polovykh steroidnykh gormonov v krovosnabzhenii matki pri gipergonadotropnoi nedostatochnosti iaichnikov. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2003. [in Russian]

3. Богданова Е.А., Телунц А.В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. М.: МЕДпресс-информ., 2002. / Bogdanova E.A., Telunts A.V. Girsutizm u devochek i molodykh zhenshchin. M.: MEDpress-inform, 2002. [in Russian]
4. Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С. и др. Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы). Пробл. репродукции. 2000; 2: 5–10. / Burlev V.A., Avanesian N.S., Gasparov A.S. i dr. Insulinorezistentnost' u patsientok s sindromom polikistoznykh iaichnikov (obzor literatury). Probl. reproduktivnoi sistemy. 2000; 2: 5–10. [in Russian]
5. Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). В кн.: Ожирение. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа. Под ред. академика РАМН И.И.Дедова. М., 2000. / Butrova S.A. Ozhirenie (etiologiya, patogenez, klassifikatsiia). V kn.: Ozhirenie. Metabolicheskii sindrom, sakharnyi diabet 2 tipa. Pod red. akademika RAMN I.I.Dedova. M., 2000. [in Russian]
6. Теворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Gevorkian M.A. Endokrinno-metabolicheskii i molekuliarno biologicheskie faktory v vosstanovlenii reproduktivnogo zdorov'ia u zhenshchin s sindromom polikistoznykh iaichnikov. Avtoref. ... d-ra med. nauk. M., 2001. [in Russian]
7. Глухов Н.В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. / Glukhov N.V. Metabolicheskii narusheniia pri sindrome polikistoznykh iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2004. [in Russian]
8. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции. Гинекология. 2001; 3 (5): 174–6. / Gogaeva E.V. Ozhirenie i narusheniia menstrual'noi funktsii. Ginekologiya. 2001; 3 (5): 174–6. [in Russian]
9. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и возможности ее коррекции у женщин с избыточной массой тела. Пробл. репродукции. 2000; 6 (3): 21–7. / Grigorian O.R., Antsiferov M.B. Sovremennye aspekty patogenezu insulinorezistentnosti pri sindrome polikistoznykh iaichnikov i vozmozhnosti ee korrektsii u zhenshchin s izbytochnoi massoi tela. Probl. reproduktivnoi sistemy. 2000; 6 (3): 21–7. [in Russian]
10. Демидова Т.Ю. Редуксин – новое средство решения старых проблем! Диабет. Образ жизни. 2007; 4: 4–7. / Demidova T.Yu. Reduksin – novoe sredstvo resheniia starykh problem! Diabet. Obraz zhizni. 2007; 4: 4–7. [in Russian]
11. Ершова Е.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 34–7. / Ershova E.V., Kolesnikova G.S., Butrova S.A. Ozhirenie i metabolizm. 2004; 1: 34–7. [in Russian]
12. Кузнецова И.В., Ермакова Е.Е. Ожирение в период полового созревания как фактор риска нарушений репродуктивной системы. Матер. V Рос. форума «Мать и дитя». М., 2003; с. 372–3. / Kuznetsova I.V., Ermakova E.E. Ozhirenie v period polovogo sozrevaniia kak faktor riska narusheniia reproduktivnoi sistemy. Mater. V Ros. foruma «Mat' i ditia». M., 2003; s. 372–3. [in Russian]
13. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения. Гинекология. 2002; 4 (1): 32–5. / Petunina N.A. Sovremennye podkhody k lecheniiu ozhireniia. Ginekologiya. 2002; 4 (1): 32–5. [in Russian]
14. Светлаков А.В., Яманова М.В., Филиппов О.С. и др. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения. Пробл. репродукции. 2001; 7 (6): 33–5. / Svetlakov A.V., Iamanova M.V., Filippov O.S. i dr. Leptin i lipidnyi spektr krovi u zhenshchin s raznymi tipami ozhireniia. Probl. reproduktivnoi sistemy. 2001; 7 (6): 33–5. [in Russian]
15. Терещенко И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения. Клинич. мед. 2002; 80 (7): 9–14. / Tereshchenko I.V. Endokrinnaia funktsiia zhirovoi tkani. Problemy lecheniia ozhireniia. Klinich. med. 2002; 80 (7): 9–14. [in Russian]
16. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. / Topol'skaia I.V. Differentsirovannaia gormonal'naia terapiia giperplasticheskikh protsessov endometriia u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. [in Russian]
17. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 80 (2): 252–4.
18. Balen AH. Polycystic ovary syndrome – a systemic disorder. Clin Obstet Gynaecol 2003; 17 (2): 263–74.
19. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. Fertil Steril 2009; 38: 406.
20. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome – relation to anthropometric and metabolic parameters. Cim Endomno 2009; 6: 175–81.
21. Clark AM, Ledger W, GaUetly C, Tomlinson L et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum Reprod 2007; 10: 2705–12.
22. Dunaif A. Hyperandrogenemia is necessary, but not sufficient for polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 80 (2): 262–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Выдрыч Анна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ эндокринологии, врач-эндокринолог клиники им. Э.Э.Эйхвальда ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: an.vidrih@mail.ru

Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической тазовой боли в гинекологической практике

Н.А.Осипова[✉], И.Е.Зазерская

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Минздрава России . 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2

Рассмотрены патофизиологические механизмы и принципы терапии хронической тазовой боли в гинекологической практике, возможности нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности нимесулида.

Ключевые слова: тазовая боль, лечение тазовой боли, нимесулид.

[✉]naosipova@mail.ru

Для цитирования: Осипова Н.А., Зазерская И.Е. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической тазовой боли в гинекологической практике. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 56–60.

Clinico-pathophysiological and pharmacological aspects of chronic pelvic pain in gynecological practice

N.A.Osipova[✉], I.E.Zazerskaya

V.A. Almazov Northwestern Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

The pathophysiological mechanisms and principles of treatment of chronic pelvic pain in gynecological practice, including nimesulide therapy, are considered and discussed in the article.

Key words: pelvic pain, treatment of pelvic pain, nimesulide.

[✉]naosipova@mail.ru

For citation: Osipova N.A., Zazerskaya I.E. Clinico-pathophysiological and pharmacological aspects of chronic pelvic pain in gynecological practice. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 56–60.

Введение

По определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное напряжение, связанное с реальным или возможным повреждением тканей и описываемое в терминах такого повреждения» [1]. Следовательно, ощущение боли может возникать даже при отсутствии какого-либо повреждения в ответ на определенное психоэмоциональное состояние. В таком случае степень болевого ощущения может не соответствовать тяжести поражения.

Под хронической тазовой болью (ХТБ) понимают доброкачественную постоянную или периодически повторяющуюся в течение по крайней мере 6 мес боль в области органов, расположенных в полости таза [2]. В соответствии с данными Международной ассоциации хронической тазовой боли выделено 6 облигатных для данного состояния признаков [3]:

- 1) длительность болевого синдрома 6 мес;
- 2) низкая эффективность терапии;
- 3) несоответствие выраженности боли по ощущениям пациента выраженности повреждения ткани;
- 4) наличие признаков депрессивного расстройства;
- 5) прогрессирующее ограничение физической активности;
- 6) наличие поведенческих расстройств.

ХТБ встречается у 15% женщин репродуктивного возраста (International Pelvic Pain Society). Жалобы на хроническую боль предъявляет каждая десятая пациентка, обращающаяся к гинекологу [4]. ХТБ является показанием для выполнения до 40% лапароскопий и 10–15% гистерэктомий, проводимых ежегодно в США [5]. Факторы риска формирования ХТБ – недостаточная результативность ранее проведенного лечения основного заболевания, недочет сопутствующей экстрагенитальной патологии, нарушения антиноцицептивной системы. Формирование хронического болевого синдрома происходит при отсутствии своевременного и достаточного купирования ост-

рой боли. В этом случае происходит снижение порога болевой чувствительности, активизируется ноцицепторная система. Ноцицепторные рецепторы представляют собой свободные периферические окончания чувствительных волокон по типу миелинизированных волокон А-типа и немиелинизированных С-волокон. За счет увеличения продукции фактора роста нервов происходит увеличение количества рецепторов, аффилированных с демиелинизированными С-волоконками, передающих хронические болевые импульсы, происходит периферическая сенсibilизация. Длительно существующая боль приводит к спастическим миофасциальным реакциям. Таким образом, разные звенья болевого процесса закрепляют его хроническое течение [6].

Помимо ХТБ как симптома основного заболевания выделяют и синдром ХТБ. Он определяется как состояние, которое характеризуется наличием неспецифической тазовой боли, существующей не менее 6 мес, с неопределенным началом и отсутствием изменений органов и тканей, которые могут обусловить выраженность болевого синдрома, приводящую к значительному снижению качества жизни [7].

Клинические варианты ХТБ

Среди причин развития ХТБ можно выделить следующие [8]:

1. Гинекологические и акушерские: послеоперационная боль из-за наличия спаек, которые могут вовлекать тазовые органы и стенки; хроническая цервикальная инфекция, провоцирующая цервикальный стеноз; послеоперационное осложнение после крио/лазеро/диатермохирургического лечения; воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ); эндометриоз и аденомиоз и др.
2. Урологические: рецидивирующий и/или интерстициальный цистит; осложнение после хирургического лечения; нефролитиаз.

3. Желудочно-кишечные: синдром раздраженной толстой кишки; хроническое воспалительное заболевание кишечника, дивертикулез, полипоз.
4. Сосудистые заболевания: варикозное расширение вен малого таза [9].
5. Скелетно-мышечные заболевания (синдром миофасциальных болей).
6. Неврологические заболевания, приводящие к поражению спинного мозга и/или обработке болевых стимулов [9].
7. Психологические: депрессия и/или тревожное расстройство [10].

Механизм развития боли при разных патологических состояниях

Эндометриоз

Наиболее распространенными диагнозами при ХТБ становятся эндометриоз (33%), интерстициальный цистит (28%), синдром раздраженной толстой кишки (25%) и миофасциальная боль в животе и/или малом тазу (29%), у 71% пациенток диагностируется 2 и более заболеваний [13].

Эндометриоз, являющийся наиболее частой причиной ХТБ, поражает 10% женщин репродуктивного возраста. Всего около 176 млн пациенток от 17 до 49 лет во всем мире страдают эндометриозом. По данным эпидемиологических исследований, примерно у 1/4 женщин с ХТБ диагностируется лапароскопически подтвержденный эндометриоз [14].

При эндометриозе имеет место неонейрогенез, патологический спрутинг нервных волокон, поддерживаемый экспрессией факторов роста нервной ткани [15, 16]. В очагах эндометриоза доказано присутствие сенсорных А-дельта, С-, холинергических и адренергических нервных волокон. Плотность распределения нервных волокон значительно выше в биоптатах брюшины, пораженной эндометриозом, чем в контрольных образцах, а также имеется прямая зависимость между гипералгией и экспрессией фактора роста нервной ткани, который выступает в роли аллогена и стимулирует выработку нейромедиаторов (субстанции Р, кальцитонин-ген-связанного пептида) [17, 18].

Патологический процесс, в частности инвазивный рост эктопического эндометрия, глубоко инфильтрирующегося в ткани, ведет к ишемизации нервов и их демиелинизации. Вслед за дегенеративными изменениями начинается регенерация нервных волокон, которая сопровождается формированием невром. Структура нервного волокна становится неоднородной, и в нем появляются локусы эктопических нейрональных пейсмейкеров [19]. Коллатеральный спрутинг – возникновение атипично направленных отростков нейрона – представляет условия для генерации патологической электрической активности регенерирующими аксональными ветвлениями [16, 20].

Изменение порога возбудимости ноцицепторов, активация «спящих» ноцицепторов, эктопические разряды из участков аксональной атрофии и сегментарной демиелинизации, формирование агрегатов гиперактивных нейронов в разных отделах центральной нервной системы наряду с дефицитом тормозных реакций являются механизмом формирования нейропатического болевого синдрома [21–24].

Хронические ВЗОМТ

Несвоевременная и/или неадекватная терапия ВЗОМТ приводит к хронизации процесса. Хронические воспалительные заболевания придатков матки (ХВЗПМ) и спаечный процесс малого таза становятся одними из ведущих причин тазовых болей [25, 26]. В патогенезе ХТБ при ХВЗПМ определенная роль принадлежит длительной патологической афферентной импульсации с очагов воспаления в высшие нервные образования – диэнцефально-стволовые, подкор-

ковые и кору головного мозга, что приводит к нарушению их функционального состояния и, в свою очередь, оказывает обратное влияние на интерорецептивные раздражители периферии [27, 28]. Образуется замкнутый круг, в котором развитие патологии органов малого таза вызывает эндокринно-гуморальные дискорреляции, усиливающие действие алгического синдрома на местном уровне.

Скелетно-мышечные заболевания (синдром миофасциальных болей)

Органы малого таза иннервируются аналогично мышцам тазового дна, которые выполняют функции поддержки, сокращения и расслабления. Расположенные на уровне спинного мозга и ствола головного мозга нейроны выполняют функции контроля и регуляции активности разных органов, расположенных в полости таза [29]. Поток избыточной ноцицептивной афферентации приводит к повышению возбудимости сегментарных структур спинного мозга. В еще большей степени повышается уровень возбуждения в сегментарных звеньях рефлекторной дуги, участвующей в регуляции мышечного тонуса. Большинство мышц не приспособлено к функционированию в условиях длительного тонического напряжения. Это приводит к появлению большого числа недоокисленных продуктов метаболизма в мышечной ткани, вызывающих развитие болевых ощущений [30]. Однажды появившаяся боль может приобретать характер хронической вследствие недостаточной активности нисходящих от периакведуктальных ядер симпатических путей, проецирующихся на вставочные нейроны заднего рога спинного мозга и способных модулировать прохождение болевых сигналов к таламусу [29]. В возникновении миотонических и миодистрофических изменений мышц тазового дна (копчиковая и внутренняя запирательная мышцы, мышца, поднимающая анус) важную роль играет патологическая импульсация из пораженных органов таза [30]. Формируется порочный круг: боль – мышечный спазм – пролонгирование боли – поддержание мышечного спазма и т.д. – или аналогично: мышечный спазм – боль и др. [11]. Длительно существующий гипертонус мышечно-связочного аппарата таза помимо боли может вызывать или усугублять имеющиеся функциональные блокады крестцово-подвздошных сочленений, которые также нередко сопровождаются алгическими проявлениями и могут составлять дополнительное звено порочного круга. Длительно существующий мышечно-тонический синдром может приводить к возникновению мышечной дисфункции с развитием миофасциального синдрома, появлению характерных для последнего триггерных точек и соответствующих отраженных болевых паттернов. Повышение тонуса мышц тазового дна и промежности в совокупности с болью могут инициировать дизурические расстройства как механического, так и рефлекторного генеза.

Сосудистые заболевания (варикозное расширение вен малого таза)

Варикозное расширение вен малого таза было впервые описано в 1949 г. Н.Тайлор, отметившим в своей работе взаимосвязь между нарушением маточной гемодинамики и возникновением ХТБ. Повреждение сосудистой стенки триггерными факторами, предположительно нейрогенной или гормональной природы, сопровождается местным синтезом или транспортом из кровяного русла вазоактивных пептидов (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины). Взаимодействуя со специфическими рецепторами, эти вещества деполаризуют сенсорные нервные окончания. Деполаризация сопровождается выделением из аксональных пузырьков, мощных вазодилатирующих и аллогенных веществ – субстанции Р, кальцитонин-ген-родственного пептида, вазоинтестинального пептида, нейрокинина А. Данные пептиды вызывают расширение

сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, дегрануляцию тучных клеток, агрегацию тромбоцитов и как следствие – развитие нейрогенного воспаления. Асептическое нейрогенное воспаление активирует ноцицептивные терминалы афферентных волокон, расположенных в сосудистой стенке, приводя к формированию на уровне центральной нервной системы чувства боли [31].

Неврологические заболевания (невралгия полового нерва)

Одной из причин развития ХТБ становится нейрогенная причина, а именно невралгия полового нерва. Являясь каудальным отделом крестцового сплетения, половой нерв выходит из полости таза, огибая седалищную кость или крестцово-остистую связку (рис. 1).

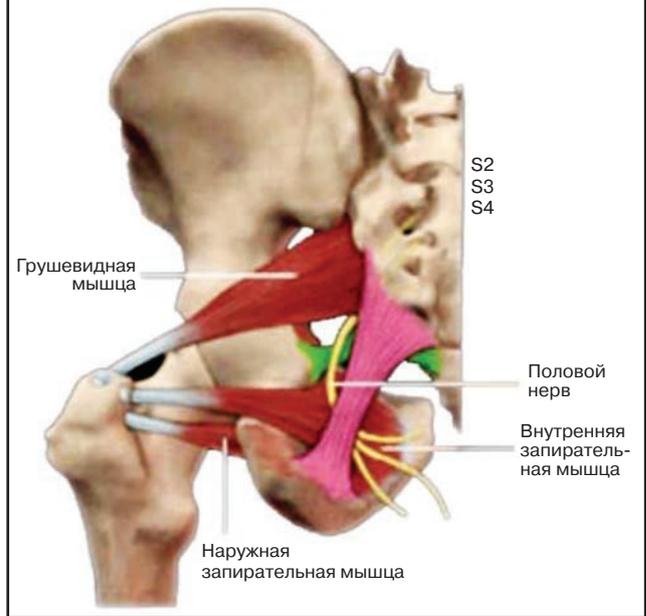
Половой нерв (n. pudendus, S3–S4) обеспечивает иннервацию мышцы, поднимающей задний проход и копчиковую мышцу, сфинктер ануса, поперечную мышцу промежности, луковично-пещеристую мышцу; иннервирует кожу передней части заднего прохода, больших половых губ, клитор, мочеиспускательный канал и сфинктер мочеиспускательного канала. Компрессия полового нерва может развиваться как из-за воздействия напряженной грушевидной мышцы, так и вследствие сдавления его между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками. Также нерв может быть компримирован в половом канале – канале Алькока [32, 33], который формируется расщепленной фасцией внутренней запирающей мышцы. Помимо компрессии причинами нейропатии полового нерва могут быть его повреждение в процессе родов, травмы малого таза и злокачественные новообразования. Для болей, связанных с поражением полового нерва, типичной локализацией считается область прямой кишки, заднего прохода, уретры, промежности и гениталий.

Характерный симптом – усиление односторонней боли в положении сидя, при акте дефекации, половом акте. Как правило, в положении лежа боль уменьшается. Также могут наблюдаться легкие сфинктерные расстройства.

Принципы ведения пациенток с ХТБ

Стандартное обследование женщин с ХТБ помимо клинического включает следующие лабораторные и инструментальные методы:

Рис. 1. Анатомо-топографическое расположение полового нерва [39].

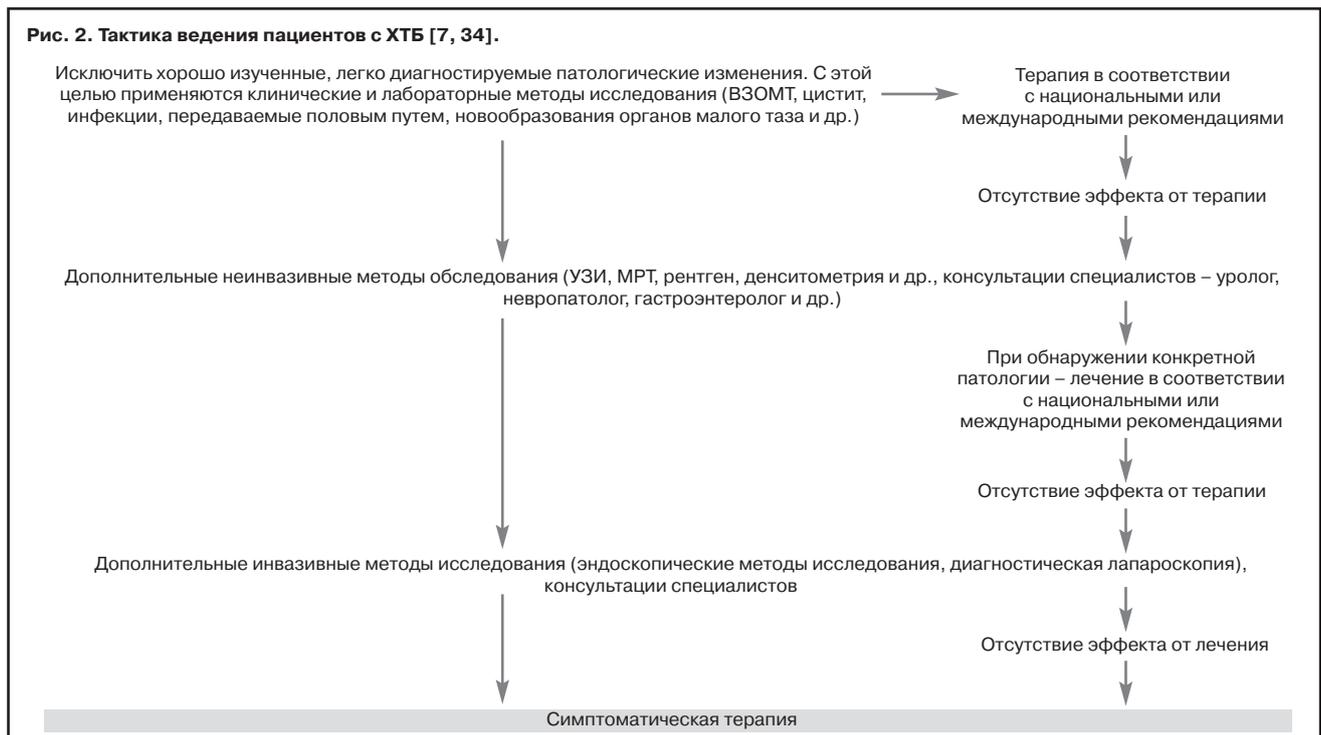


- обследование на инфекции, передаваемые половым путем;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза;
- рентгенологическое исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза;
- денситометрию для исключения остеопороза;
- рентгенологическое (ирригоскопия) или эндоскопическое (ректороманоскопия, колоноскопия, цистоскопия) исследование желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря;
- диагностическую лапароскопию.

Принципы диагностического поиска при ХТБ представлены на рис. 2 [7, 34].

Лечение ХТБ представляет сложную проблему, поскольку попытки подобрать патогенетически обоснованную терапию часто оказываются неудачными. Так или иначе, все

Рис. 2. Тактика ведения пациентов с ХТБ [7, 34].



пациентки нуждаются в купировании болевого синдрома на период обследования, пока не будет подобрана специфическая терапия. В ряде случаев единственной возможностью помочь становится назначение симптоматической терапии, поэтому при выборе анальгетика необходимо выбирать препарат с низкой гастротоксичностью и высокой эффективностью при купировании разных по этиологии болевых симптомов. В этой связи определенным интересом представляет нимесулид (Нимесил®), препарат с доказанной селективностью в отношении преимущественного ингибирования циклооксигеназы-2 при значительно меньшем влиянии на циклооксигеназу-1, что обеспечивает его низкую гастротоксичность. Согласно сравнительным исследованиям нимесулид превосходит или как минимум столь же эффективен, как и классические НПВП, в отношении большинства болевых синдромов, включая мышечно-скелетные болевые синдромы, миофасциальные болевые синдромы, ревматоидный артрит, остеоартроз, послеоперационные боли, дисменорею, зубную боль и воспалительные состояния. Нимесулид влияет на продукцию/действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, что может усилить противовоспалительный и анальгетический эффект и потенциально редуцировать вероятность гастроинтестинальной ulcerогенности [35].

Нимесил® назначают лицам старше 12 лет для лечения острых болей. Препарат принимают внутрь по 1 пакетике (100 мг нимесулида) 2 раза в день, после еды. Содержимое пакетика высыпает в стакан и растворяют примерно в 100 мл воды. После приема внутрь быстрорастворимые гранулы обеспечивают более быстрое развитие эффекта и высокий уровень концентрации активного вещества в сыворотке крови (5,6 мкг/мл) по сравнению с таблетированными формами [36]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч, а период полувыведения составляет 3,2–6 ч. Нимесулид выводится из организма в основном почками (около 50% от принятой дозы). При повторном приеме кумуляции не наблюдается.

Спазмолитики оказывают обезболивающий эффект в ситуациях, когда боль вызвана спазмом или растяжением полого органа или воспалительным процессом, сопровождающимся спазмом гладкой мускулатуры и нарушением кровотока [37].

Венотоники и ангиопротекторы показали свою эффективность при варикозном расширении вен малого таза [38], антибактериальная и противовирусная терапия целесообразна при обострении хронического воспалительного процесса органов малого таза.

Комбинированные оральные контрацептивы, даназол, гестринон, медроксипрогестерона ацетат и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов имеют сходную эффективность при терапии ХТБ у пациенток с эндометриозом, однако различаются по возможности одновременного применения из-за побочных эффектов или развития непереносимости [39].

В качестве оперативного метода терапии используются следующие хирургические методики: эндокоагуляция крестцово-маточных связок, резекция верхнего подчревного сплетения, в ряде случаев – радикальные хирургические вмешательства даже у женщин репродуктивного возраста. Эффективность оперативного метода лечения составляет 56–82% [38]. Абляция очагов эндометриоза является I этапом терапии этой патологии, частота рецидивов с возобновлением симптомов после хирургического лечения составляет через 1–2 года 15–21%, через 5 лет – 36–47%, через 5–7 лет – 50–55% [38].

В ряде случаев действительны физиотерапевтические методы, лечебная физкультура, мануальная терапия, особенно, когда причины боли связаны с повреждением нервов, родовыми травмами, нарушением тонуса мышц тазового дна.

Следует отметить, что помимо медикаментозного лечения пациентка с ХТБ должна получать и психологическую помощь. У лиц с ХТБ развиваются психологические изменения, которые поддерживают или увеличивают страдания от боли независимо от степени физической травмы или заболевания. Психотерапия (обычно познавательноповеденческая) наряду с традиционным хирургическим или консервативным лечением позволяет достичь лучших результатов по сравнению с только хирургической или консервативной терапией [39].

Заключение

В настоящее время все еще нет четких диагностических критериев и рациональных схем терапии ХТБ, что приводит к длительному течению заболевания. Поскольку органы малого таза тесно связаны между собой, часто имеют общую афферентную и эфферентную иннервацию, кровообращение, мышечно-связочный аппарат и так как у 71% пациенток диагностируется два и более заболеваний, необходимо применение мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению боли.

Литература/References

1. IASP. International Association for the study of pain «Pain terms» glossary. Pain 1986; 44–8 (Suppl. 3): 175–9.
2. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ et al. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol 2004; 46 (6): 681–9.
3. Хроническая тазовая боль. Руководство для врачей. Под ред. А.Н.Белова, В.Н.Крупина. М.: Антидор, 2007. / Khronicheskaia tazovaia bol'. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. A.N.Belova, V.N.Krupina. M.: Antidor, 2007. [in Russian]
4. Lipscomb GH, Ling FW. Chronic pelvic pain. Med Clin North Am 1995; 79 (6): 1411–25.
5. ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 2004; 103 (3): 589–605.
6. Стеньяева Н.Н., Аполихина И.А. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты. Consilium Medicum. 2012; 6 (14): 19–21. / Steniaeva N.N., Apolikhina I.A. Khronicheskaia tazovaia bol': psikhosomaticheskie aspekty. Consilium Medicum. 2012; 6 (14): 19–21. [in Russian]
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain 2005; Guideline 41.
8. Moore J, Kennedy S. causes of chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14 (3): 389–402.
9. Stones RW, Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD000387.
10. Weijenborg PT, Ter Kuile MM, Stones W. A cognitive behavioural based assessment of women with chronic pelvic pain. J Psychosom Obstet Gynaecol 2009; 30 (4): 262–8.
11. Howard FM, Berkley K. Chronic abdominopelvic pain in women. Pain 2012: refresher courses, 14th world congress on pain. Seattle: IASP Press, 2012: p. 209–25.
12. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med 2010; 362 (25): 2389–98.
13. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Б.Б.Мороз (ред.). Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции). М.: Медицина, 2001. / Reshetniak V.K., Kukushkin M.L. Bol': fiziologicheskie i patofiziologicheskie aspekty. V kn.: B.B.Moroz (red.). Aktual'nye problemy patofiziologii (izbrannye lektsii). M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
14. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. / Strizhakov A.N., Davydov A.I. Endometrioz. Klinicheskie i teoreticheskie aspekty. M.: Meditsina, 1996. [in Russian]
15. Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis KS, Papka RE. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101 (30): 11094–8. Epub 2004.
16. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka R.E. The pains of endometriosis. Science 2005; 308 (5728): 1587–9.
17. Anaf V, Simon P, El Nakadi I et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod 2002; 17 (7): 1895–900.
18. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2006; 86 (5): 1336–43. Epub 2006 Sep 27.
19. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2003. / Danilov A.B. Neiropaticheskaia bol'. M.: Neiromedia, 2003. [in Russian]

20. Lund I, Lundeberg T. Aspects of pain, its assessment and evaluation from an acupuncture perspective. *Acupunct Med* 2006; 24 (3): 109–17.
21. Cummins TR, Rush AM. Voltage-gated sodium channel blockers for the treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2007; 7 (11): 1597–612.
22. Million M, Wang L, Adelson DW et al. Pregabalin decreases visceral pain and prevents spinal neuronal activation in rats. *Gut* 2007; 56 (10): 1482–4.
23. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev* 2006; 51 (2): 240–64. Epub 2006.
24. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10 (11): 1361–8.
25. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике / Под ред. Г.А.Савицкого, Р.Д.Иванова, И.Ю.Щеглова и др. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. / *Khirurgicheskoe lechenie sindroma tazovykh bolei v ginekologicheskoi klinike* / Pod red. G.A.Cavitskogo, R.D.Ivanova, I.Iu.Sheglava i dr. SPb: ELBI-SPb, 2003. [in Russian]
26. Gunter J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58 (9): 615–23.
27. Hahn L. Chronic pelvic pain in women. A condition difficult to diagnose – more than 70 different diagnoses can be considered. *Lakartidningen* 2001; 98 (15): 1780–5.
28. Wesselmann U. Clinical characteristics and pathophysiology of pelvic pain in women. *Schmerz* 2002; 16 (6): 467–75.
29. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Chronic Prostatitis: A myofascial pain syndrome? *Infect Urol* 1999; 12 (3): 84–92.
30. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. Казань: МПИК, 2002. / *Khabirov FA. Klinicheskaja nevrologija pozvonochnika. Kazan: MPIK, 2002.* [in Russian]
31. Чхаидзе И.З., Ниаури Д.А. Проблема боли в гинекологической практике. *Вестн. Санкт-Петербургского университета*. 2007; 11: 107–17. / *Chkhaidze I.Z., Niauri D.A. Problema boli v ginekologicheskoi praktike. Vestn. Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2007; 11: 107–17. [in Russian]
32. Stav K, Dwyer PL, Roberts L. Pudendal neuralgia Fact or fiction? *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64 (3):190–9.
33. Hruba S, Ebmer J, Dellon AL, Aszmann OC. Anatomy of pudendal nerve at urogenital diaphragm – new critical site for nerve entrapment. *Urology* 2005; 66 (5): 949–52.
34. EAU guidelines on chronic pelvic pain 2012.
35. Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (Suppl. 1): 4–10.
36. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *РМЖ*. 2001; 15: 6–8. / *Nasonov E.L. Effektivnost' i perenosimost' nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata. Nimesulid: novye dannye. RMZh*. 2001; 15: 6–8. [in Russian]
37. Misra SC, Pandey RM. Efficacy of drotaverine in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2544 (Abs 455).
38. Ниаури Д.А., Попов Э.Н., Русина Е.И. и др. Опыт применения ангиопротекторов (Гинкор-Форт) в лечении больных с синдромом хронических тазовых болей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2003; 2 (6): 32–5. / *Niauri D.A., Popov E.N., Rusina E.I. i dr. Opyt primeneniia angioprotektorov (Ginkor-Fort) v lechenii bol'nykh s sindromom khronicheskikh tazovykh bolei. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2003; 2 (6): 32–5. [in Russian]
39. Адамян Л.В., Шаров М.Н., Сонова М.М. и др. Новый взгляд на хроническую тазовую боль в гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013; 3 (32): 24–9. / *Adamian L.V., Sharov M.N., Sonova M.M. i dr. Novyi vzgliad na khronicheskuiu tazovuiu bol' v ginekologicheskoi praktike. Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia i psikiatriia*. 2013; 3 (32): 24–9. [in Russian]
40. Репина В.В., Данилов А.Б., Воробьева Ю.Д., Фатеева В.В. Хроническая тазовая боль – что важно знать неврологу. *РМЖ*. 2014; 51–4. / *Repina V.V., Danilov A.B., Vorob'eva Iu.D., Fateeva V.V. Khronicheskaja tazovaia bol' – chto vazhno znat' nevrologu. RMZh*. 2014: 51–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Осипова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова. E-mail: naosipova@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова

Возможна ли рациональная иммунотерапия больных с инфекциями, передаваемыми половым путем?

А.А.Хрянин✉

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр., д. 52; Сибирская РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов. 630004, Россия, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

В статье с позиций медицины, основанной на доказательствах, анализируется использование иммунотерапии при инфекциях, передаваемых половым путем. В настоящее время папилломавирусная инфекция считается этиологическим фактором возникновения рака шейки матки, который является главной причиной онкологической смертности у женщин репродуктивного возраста. Клинические исследования позволяют считать Изопринозин (инозин пранобекс) наиболее безопасным и эффективным препаратом в комплексной терапии этих заболеваний. Стандартный курс терапии обеспечивает элиминацию вируса папилломы человека почти в 98% случаев, значительно снижая частоту рецидивов, что является важным в профилактике патологии шейки матки и прогрессирования с исходом в рак.

Ключевые слова: иммунотерапия, инфекции, передаваемые половым путем, доказательная медицина, вирус папилломы человека, Изопринозин.

✉khryanin@mail.ru

Для цитирования: Хрянин А.А. Возможна ли рациональная иммунотерапия больных с инфекциями, передаваемыми половым путем? Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 61–66.

Is a rational immunotherapy of patients with sexually transmitted infections possible?

A.A.Khryanin✉

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr., d. 52; Association of Obstetricians/Gynecologists and Dermatovenereologists. 630004, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Lenina, d. 55

The paper analyzes using of immunotherapy in sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine. Currently, human papilloma virus infection is the etiological agent of cervical cancer, which is the main leading cause of cancer death in women of reproductive age. Clinical studies suggest Isoprinosine (inosine pranobex) to be the most safe and effective drug in the complex treatment of these diseases. Standard treatment ensures elimination of human papilloma virus in nearly 98% of cases, significantly reducing the incidence of relapses, which is important in the prevention of cervix diseases and progression into cancer.

Key words: immunotherapy, sexually transmitted infections, evidence-based medicine, human papilloma virus, Isoprinosine.

✉khryanin@mail.ru

For citation: Khryanin A.A. Is a rational immunotherapy of patients with sexually transmitted infections possible? Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 61–66.

В настоящее время для лечения бактериальных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), установлены определенные классы антибиотиков. Внутри них уже определены оптимальные антибактериальные препараты, которые являются рекомендуемыми средствами в терапии данных проблем, соответствующие принципам доказательной медицины. Как известно, в основе доказательной медицины (evidence-based medicine – медицина, основанная на доказательствах) лежит технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющая принимать оптимальные клинические решения в реальной медицинской практике. Этим самым доказательная медицина регламентирует способы получения, критической оценки и практического применения самых надежных фактов, учитывая современный уровень развития медицинских технологий. Информация, которую врач получает из наиболее научно обоснованных публикаций (рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы и т.д.), является на сегодняшний день наиболее достоверной (табл. 1) [1].

Следует отметить, что если подходы к этиотропной терапии ИППП достаточно хорошо разработаны и внедрены в практику на уровне стандартизованных протоколов, то иммуномодулирующая терапия ИППП до сих пор является поводом для многочисленных дискуссий. Однако, несмотря на отсутствие согласованных принципов иммуномодулирующей терапии ИППП, многие специалисты связывают надежды по оптимизации результатов именно с данным видом терапии. В настоящее время в Российской Федерации эффективность и безопасность иммунотропных препаратов – это *terra incognita*, поскольку, к сожалению, отсутствует объективная практика публиковать все результаты проводимых клинико-иммунологических исследований, включая отрицательные.

Согласно общепринятой классификации (2000 г.) иммунотропные средства подразделяются на три основные группы в зависимости от происхождения и механизма действия (табл. 2) [2].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлен широкий спектр разнообразных иммуномодуляторов, эффективность большинства

Таблица 1. Классификация типа исследования в зависимости от уровня доказательности (1 – убедительный, 5 – сомнительный) [1]

Уровень достоверности	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор и метаанализ РКИ
	1b	Отдельное РКИ
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай–контроль»-исследований
	3b	Отдельное исследование «случай–контроль»
C	4	Серия случаев
D	5	Мнения экспертов

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица 2. Классификация иммуномодулирующих средств [2]

Иммуномодуляторы микробного происхождения	Содержащие нативные микроорганизмы
	Содержащие бактериальные лизаты (лизаты бактерий)
Природные и синтетические иммуномодуляторы	Пептиды мурамила
	Гормоны тимуса и их пептидные аналоги
	Инозин пранобекс
	Глюканы
Иммуномодуляторы на основе цитокинов	ИФН
	Колонистимулирующие факторы
	ФНО
	ИЛ

из которых не подтверждена результатами клинических испытаний, особенно с точки зрения доказательной медицины [3, 4].

Следует особо подчеркнуть, что зачастую иммуномодулирующая терапия ИППП применяется бесконтрольно (без оценки иммунного статуса больного и учета противопоказаний). Все это приводит, с одной стороны, к частичной дискредитации данного метода, а с другой – провоцирует развитие серьезных побочных эффектов. В качестве примера можно привести факт роста заболеваемости урогенными реактивными артритами, что в значительной мере связывают с бесконтрольным использованием интерферонов (ИФН) и интерфероногенов при лечении ИППП.

В связи с этим иммуномодулирующая терапия ИППП не должна назначаться следующим больным: группы риска по развитию аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, сахарный диабет типа 1).

Кроме этого, иммуномодулирующая терапия ИППП с осторожностью назначается лицам с атопическими расстройствами (хронические аллергические дерматозы, бронхиальная астма и т.д.) и, особенно, при беременности.

Иммуномодулирующая терапия используется преимущественно в лечении ИППП, вызванных вирусами и имеющимися осложнениями. Назначение неспецифической терапии должно быть направлено не только на коррекцию иммунологических нарушений разной степени выраженности, но и купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроциркуляции (например, при инфекциях малого таза).

Именно поэтому тактика лечения лиц с ИППП определяется несколькими параметрами. Во-первых, клинической формой заболевания, которая может быть острой и хронической, а также развивающимися при этом осложнениями и системными проявлениями (реактивные артриты, конъюнктивиты, кожно/слизистые синдромы, поражения легких и т.д.). Во-вторых, наличием или отсутствием в анамнезе неэффективной/неадекватной антибактериальной (этиотропной) терапии. В-третьих, характером иммунологических изменений при хронических формах ИППП.

Активное внедрение в клиническую практику иммуномодулирующей терапии в первую очередь было связано с получением многочисленных данных об изменениях иммунологического статуса пациентов, страдающих ИППП, и сделанных на этом основании предположениях о целесообразности их медикаментозной коррекции. Для ИППП выделен ряд типичных и патогенетически обоснованных изменений иммунологического статуса. Так, у лиц с ИППП часто регистрируется достоверное, но не выходящее за рамки нормативных значений снижение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов периферической крови. Способность макрофагов к поглощению

чужеродных агентов при данной патологии хотя и имеет тенденцию к снижению, но всегда остается удовлетворительной. Феномен перехода во внутриклеточную фазу рассматривается как один из важных защитных механизмов изучаемых микроорганизмов. Обладая рядом механизмов, позволяющих избежать завершеного фагоцитоза, патогены создают себе благоприятную среду для персистенции и размножения, а также активной диссеминации в органы и ткани макроорганизма, резко снижая свою иммуногенность.

В настоящее время можно выделить несколько патогенетических механизмов «ускользания» патогена от адекватного бактерицидного взаимодействия с фагоцитами:

- Во-первых, большинство внутриклеточных патогенов обладает способностью к избирательному поражению клеток «хозяина». Такими клетками-мишенями могут быть «непрофессиональные» фагоциты: эпителиальные, эндотелиальные и другие клетки, обладающие несовершенной противомикробной защитой, а также макрофаги, утратившие в процессе дифференцировки пероксидазную систему.

- Во-вторых, многие возбудители ИППП обладают способностью путем активной модификации исчезать из эндоситов вскоре после поглощения макрофагом. Использование этого пути поддерживает патогенетический механизм, позволяющий патогенам не быть растворенными и переваренными в лизосомах [5].

- В-третьих, процесс активации макрофагов в условиях доминирующего Th2-ответа, сопровождающегося продукцией ряда цитокинов (трансформирующий фактор роста – ТФР-β; интерлейкины – ИЛ: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), приводит к снижению продукции оксида азота, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, перекиси водорода, необходимых для эффективной бактерицидной активности клеток [6–9]. Излишняя продукция ТФР-β приводит к резкому снижению ИФН-γ и ИФН-зависимого пути элиминации патогена.

В настоящий момент получены данные, позволяющие говорить о том, что ИЛ-10 блокирует апоптоз инфицированных макрофагов [6–9]. Этот иммунологический феномен необходимо рассматривать как еще один защитный механизм, поскольку апоптотическая гибель макрофагов становится для многих видов внутриклеточных агентов критической стадией в развитии инфекции. С одной стороны, гибель клеток-носителей лишает микроорганизмы благоприятной среды для размножения. С другой – утилизация погибших клеток окружающими фагоцитами затрудняет диссеминацию инфекционного начала.

Перед назначением иммуномодулирующей терапии ИППП желательна проведение исследования иммунологического статуса больного*.

При анализе гуморального звена пациентов с ИППП часто регистрируется повышение суммарных титров имму-

*Рекомендуемый объем обследования: CD4+ (%); CD8+ (%); ПЭФ (показатель эффекторной функции лимфоцитов); CD16+ (%); EA-фагоцитоз нейтрофилов; EA-фагоцитоз макрофагов); ПАН (показатель активности нейтрофилов); ПАМ (показатель активности моноцитов).

ноглобулина (Ig) M, IgA, IgG и циркулирующего иммунного комплекса в периферической крови. Общее количество CD20+-лимфоцитов не отличается от нормативных значений.

При анализе клеточного звена у пациентов с ИППП обнаруживается достоверное увеличение содержания в периферической крови субпопуляции CD8-позитивных лимфоцитов. Также часто регистрируется снижение количества клеток натуральных киллеров, которые отвечают за продукцию ИФН-γ в ранней фазе инфекционного процесса.

Известно, что уменьшение числа клеток – натуральных киллеров – приводит к обострению инфекции и переклещению CD4-Th1-ответа на Th2 и таким образом резко снижает возможности организма в эрадикации триггерного агента [10].

Многочисленные исследования цитокинового статуса у лиц с ИППП обнаружили нарушение соотношения Th1/Th2-профиля цитокиновой секреции в пользу последнего [6–10]. Способность многих ИППП-ассоциированных микроорганизмов стимулировать секрецию Th2-зависимых цитокинов (особенно ИЛ-4) рассматривается как защитный механизм, препятствующий адекватной бактериальной и/или вирусной элиминации.

На основании изложенных данных многочисленными авторами были высказаны и предложены разнообразные подходы к патогенетической терапии ИППП, которые основываются на применении иммуномодуляторов, воздействующих на одно из звеньев патогенеза ИППП. Однако пока преждевременно говорить, что иммуномодулирующая терапия ИППП оправдала все возложенные на нее ожидания. Главным образом это касается использования индукторов ИФН при ИППП, так как эти данные в основном получены *in vitro*, и до завершения клинических исследований все рекомендации по их применению преждевременны. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности и безопасности применения большинства препаратов, используемых в качестве иммуномодулирующей терапии ИППП, поэтому рекомендации по их широкому применению следует считать в большинстве случаев необоснованными (см. рисунок) [3, 4].

Исключение составляют лишь немногие опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований, которые соответствуют основным принципам доказательной медицины. В частности, систематический обзор источников литературы и метаанализ применения Изопринозина (инозин пранобекс) в виде монотерапии убедительно свидетельствуют о высоком лечебном эффекте препарата при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) патологических изменениях слизистых оболочек урогенитального тракта (см. рисунок) [3, 4].

Изопринозин входит в Европейские рекомендации по иммунотерапии ладонно-подошвенных бородавок и остроконечных кондилом [11]. Успешное применение Изопринозина при терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний связано не только с иммунокорригирующим действием препарата, но и уникальным противовирусным эффектом – подавлением репликации вирусов на уровне рибосомы клетки и синтеза вирусного белка.

Успешное применение Изопринозина при лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний связано с двойным противовирусным действием препарата: прямым ингибированием процесса репликации вируса (за счет изменения стереохимической структуры рибосом зараженной клетки) и иммуномодулирующим действием (повышение продукции ИФН-α и ИФН-γ лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, активизация клеточно-опосредованного иммунного ответа) [5].

Вирусные инфекции в настоящее время представляют собой наиболее значимую проблему для здоровья человека, учитывая высокую заболеваемость, большое их разнообразие, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) приобретает все большее распространение в мире: по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев. Помимо заболеваний (аногенитальные бородавки, папилломатоз), которые являются прямым следствием генитальной ПВИ, имеется онкологическая патология, вызываемая этим вирусом. К ней в первую очередь следует отнести рак шейки матки (РШМ), основным этиологическим фактором которого становится ВПЧ. Роль определенных типов ВПЧ в возникновении РШМ общепризнана, а РШМ в последнее время относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Количество случаев злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. составило более полумиллиона, при этом на долю ВПЧ 16 и ВПЧ 18 – более 300 тыс. случаев [12]. Среди них в 100% случаев РШМ обусловлены ВПЧ. В свою очередь РШМ составляет 93,5% всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей. Более 70% РШМ вызваны ВПЧ 16 и ВПЧ 18. ВПЧ также обуславливают развитие рака вульвы, влагалища, ануса, ротоглотки и ротовой полости в совокупности в 6,5% случаев (табл. 3) [12].

Среди женщин, не имеющих симптоматики, инфекция обнаруживается в 2–44% в зависимости от возраста, географического региона и социально-экономического уровня в популяции. В результате анализа 78 научных исследований (метаанализ), проведенных по всему миру, общая распространенность ВПЧ у пациенток с нормальной

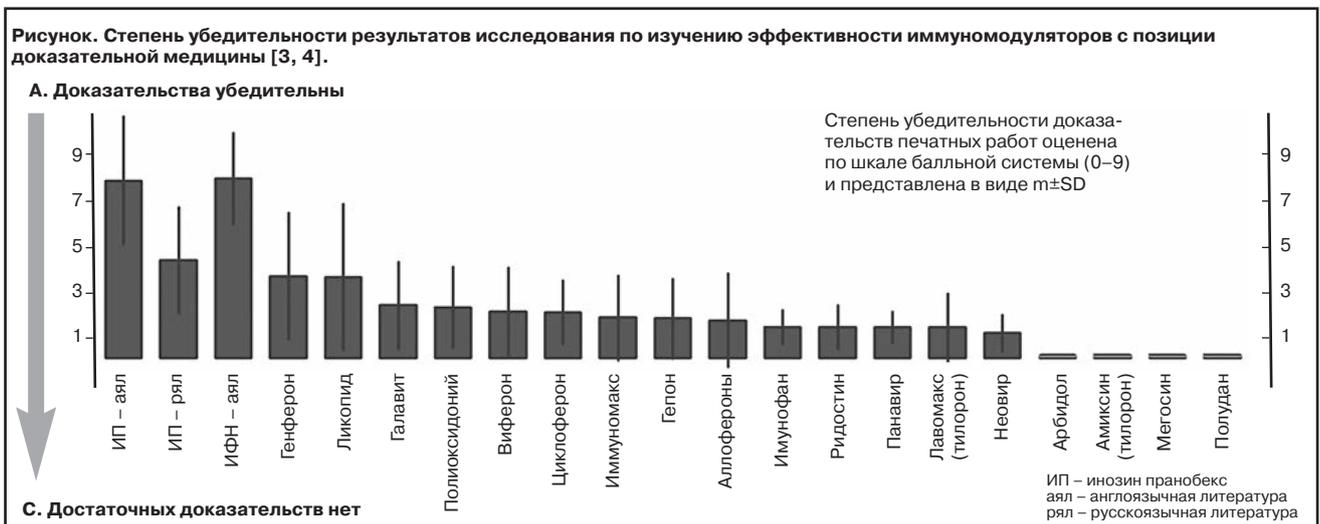


Таблица 3. Случаи злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. [12]

Анатомическая локализация	Всего опухолей	Вызваны ВПЧ		Процент от всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей	Вызваны ВПЧ 16/18	
		%	случаи		%	случаи
Шейка матки	492 800	100	492 800	93,5	70	344 900
Вульва, влагалище	40 000	40	16 000	3,0	80	12 800
Анус	15 900	90	14 300	2,7	92	13 100
Ротоглотка	9 600	12	1 100	0,2	91	1 000
Ротовая полость	98 400	3	2 900	0,5	97	2 800
Всего			527 100			374 600

цитологией составила 10,4% со значительными различиями между регионами (табл. 4) [13, 14].

Одним из основных направлений профилактики РШМ становятся раннее обнаружение и лечение женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. В настоящее время придается большое значение изучению ускорения элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при их персистенции, разрабатываются наиболее эффективные, малотравматичные и безопасные методы терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний. У пациенток с «минимальным» повреждением эпителия шейки матки (ASCUS – atypical squamous cell undetermined significance) с наличием цитоплазматического эффекта ВПЧ (койлоцитоз при цитологическом исследовании) и положительном ВПЧ-тесте актуальным становится применение препарата Изопринозин с двойным противовирусным действием на пораженную вирусом ткань.

Изопринозин используется в течение более чем 35 лет в медицинской практике во всем мире. При этом препарат не обладает выраженным токсическим эффектом даже при назначении в больших дозах, кроме того, имеется возможность индивидуальной коррекции дозы препарата в зависимости от показаний и массы тела пациента – 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема. Например, рекомендуемая доза детям (с 3-летнего возраста) по 500 мг (1 таблетка) Изопринозина на 10 кг массы тела в сутки, а взрослым – по 3000–4000 мг (6–8 таблеток) в сутки, разделенная на 3–4 приема. Изопринозин является единственным из зарегистрированных в России иммуномодуляторов, содержащим в инструкции по медицинскому применению расширенный спектр показаний по лечению лиц с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (папилломы гортани/голосовых связок фиброзного типа, ПВИ гениталий у мужчин и женщин, бородавки, дисплазия шейки матки), и включен в Российский протокол ведения больных с ПВИ шейки матки высокого онкогенного риска [15]. По результатам многочисленных зарубежных клинических исследований, Изопринозин с успехом применяется для лечения разных форм ПВИ (включая латентные и субклинические формы) как в монотерапии, так и комбинированном режиме. Изопринозин воздействует на все известные типы ВПЧ и при любой форме ПВИ элиминирует вирус до 98% случаев, кроме того, в комбинации с деструктивным лечением позволяет снизить частоту рецидивов в 3 раза [16].

Крайне важно отметить, что только соблюдение полного курса терапии Изопринозином (28 дней терапии в случае ПВИ и 3 курса по 10 дней каждый в случае дисплазии шейки матки) позволяет обеспечить женщине эрадикацию от ВПЧ, снижая вероятность возникновения рецидивов. При несоблюдении пациенткой полноценного курса врачебных назначений высоко вероятны рецидивы и риски малигнизации. В связи с этим приходится констатировать тот факт, что приверженность женщин с ПВИ лечению в 20–30% случаев остается низкой. Во многом это связано с непониманием тяжести последствий, длительностью и определенной сложностью проводимой терапии

Таблица 4. Общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальной цитологией в разных регионах мира [13]

Регионы мира	Число обследованных	Распространенность, %
Всего	157 879	10,4
Африка	6226	22,1
Америка	40 399	13,0
Европа	70 129	8,1
Азия	41 125	8,0

ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Кроме того, время, которое установлено для консультирования таких женщин, не является достаточным и приемлемым в нашей стране. Необходимо больше времени врачу, чтобы в доступной и грамотной форме осветить данную проблему пациентке и убедить ее в важности строгого соблюдения терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

При этом важно акцентировать внимание врачей на том, что только полное соблюдение пациентом курсов лечения препаратом обеспечивает элиминацию вируса до 98% случаев, что позволяет устранить ПВИ и ассоциированную с ней патологию шейки матки и уменьшить риск рецидивов и прогрессирования вплоть до развития РШМ.

Выводы

Лекарственный препарат, назначенный в качестве этиотропной или иммуномодулирующей терапии ИППП, должен соответствовать следующим требованиям:

1. Клиническая эффективность и безопасность препарата должны быть доказаны контролируруемыми клиническими исследованиями, желательно многоцентровыми (включая как проведенные на территории отдельной страны, так и межпопуляционные), результаты которых должны быть опубликованы в рецензируемых источниках, доступных в Интернете (например, с позиции доказательной медицины имеется возможность назначения Изопринозина в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний).

2. Иметь четкие показания к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема, а также учитывать побочные эффекты и взаимодействие разных групп медикаментов.

3. Протоколы лечения должны быть одобрены профессиональными сообществами (консенсусы, заключения рабочих групп экспертов, протоколы) и на основе этих документов далее официальными органами здравоохранения, исходя из объективной и научно обоснованной оценки их эффективности.

Литература/References

1. Хрянин А.А., Решетников О.В. Иммуномодулирующая терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний с позиций медицины, основанной на доказательствах. Сиб. онкол. журн. 2011; 3 (45): 5–10. / Khriyanin A.A., Reshetnikov O.V. Immunomoduliruiushchaya terapiia VPCh-assotsirovannykh zaboolevaniy s pozitsii meditsiny, osnovannoi na dokazatel'stvakh. Sib. onkol. zhurn. 2011; 3 (45): 5–10. [in Russian]

2. Masihi KN. Immunomodulators in infection disrases: panoply et possibilitas. Int J Immunopharmacol 2000; 22 (12): 1083–91.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и периаанальной локализации (Систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозин пранобекса). Гинекология. 2009; 11, 5: 22–33. / Eliseeva M.Iu., Mynbaev O.A. Vspomogatel'naia immunoterapiia VPCh-assotsirovannykh porazhenii slizistykh obolochek i kozhi urogenital'noi i perianal'noi lokalizatsii (Sistematicheskii obzor literatury i META-analiz primeneniia Inozin pranobeksa). Gynecology. 2009; 11, 5: 22–33. [in Russian]
4. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Манухин И.Б. и др. Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2010; с. 455–6. / Mynbaev O.A., Eliseeva M.Iu., Manukhin I.B. i dr. Materialy XI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditiia». 2010; s. 455–6. [in Russian]
5. Petrova M, JeleV D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. J Interferon Cytokine Res 2010; 30 (4): 223–8.
6. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И. и др. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций. Иммунология. 2000; 4: 9–20. / Proskuriakov S.Ia., Biketov S.I., Ivannikov A.I. i dr. Oksid azota v mekhanizmax patogeneza vnutrikletochnykh infektsii. Immunologiya. 2000; 4: 9–20. [in Russian]
7. Holland MJ, Bailey RL, Conway DJ et al. T-helper Th1/Th2 profiles of peripheral-blood mononuclear-cells (PBMC): responses to antigens of C. trachomatis in subjects with severe trachomatous scarring. Clin Experim Immunol 1996; 105: 429–35.
8. Rodel J, Straube E, Lungershausen W et al. Secretion of cytokines by human synovio-cytes during in vitro infection with Chlamydia trachomatis. J Rheumatol 1998; 25 (11): 2161–8.
9. Scidmore M, Fischer E, Hackstadt T et al. Sphingolipids and glycoproteins are differentially trafficked to the Chlamydia trachomatis inclusion. J Cell Biol 1996; 134 (2): 363–74.
10. Хрянин А.А., Сафронов И.Д., Ефремов А.В. Иммунологические нарушения при хроническом течении урогенитальной хламидийной инфекции. Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2009; 2: 71–6. / Khrianin A.A., Safronov I.D., Efre-mov A.V. Immunologicheskie narusheniia pri khronicheskom techenii urogenital'noi khlamidiinoi infektsii. Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2009; 2: 71–6. [in Russian]
11. Mascaro JM, Jr. Mascaro JM. Бородавки и кондиломы. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А.Д.Кацамба, Т.М.Лотти. Пер с англ. М.: МЕДпресс, 2008; с. 84–8. / Mascaro JM, Jr. Mascaro JM. Borodavki i kondilomy. Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniiu dermatologicheskikh boleznei. Pod red. A.D.Katsambasa, T.M.Lotti. Per s angl. M.: MEDpress, 2008; s. 84–8. [in Russian]
12. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24: S3:11.
13. Burchell AN, Winer RL, Sanjose S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006; 24: S3: 52–61.
14. Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 439–58.
15. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011; с. 464. / Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.: N'udiamed, 2011; s. 464. [in Russian]
16. Хрянин А.А., Решетников О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику и лечение. Гинекология. 2013; 15 (5): 4–8. / Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Papillomavirusnaia infektsiia: sovremennyi vzgliad na epidemiologiiu, profilaktiku i lechenie. Gynecology. 2013; 15 (5): 4–8. [in Russian]

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».
 За дополнительной информацией обращаться:
 ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35
 Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru
 ISPR-RU-00034-DOK-26082017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО НГМУ; вице-президент Сибирской РОО Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.
 E-mail: khryanin@mail.ru

Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики

А.В.Мелешкина[✉], С.Н.Чебышева, Н.И.Бурдаев

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья посвящена проблеме предупреждения формирования врожденных пороков развития, особенностям их клинической диагностики и возможностям предупреждения.

Ключевые слова: пороки развития у детей, прегравидарная подготовка, Элевит.

[✉]meleshkina.angel@mail.ru

Для цитирования: Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Бурдаев Н.И. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 68–72.

Minor malformations in children. Diagnosis and possibilities of prevention

A.V.Meleshkina[✉], S.N.Chebysheva, N.I.Burdaev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article deals with the prevention of the formation of congenital malformations, particularly their clinical diagnosis and prevention capabilities.

Key words: malformations in children, pregravid preparation, Elevit.

[✉]meleshkina.angel@mail.ru

For citation: Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Burdaev N.I. Minor malformations in children. Diagnosis and possibilities of prevention. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 68–72.

С врожденными пороками развития (ВПР) у детей и взрослых встречаются врачи любой специальности. Врожденная патология чрезвычайно разнообразна, пороков и аномалий развития множество. Они выявляются во всех системах организма как в виде единичных, так и в составе комплексов множественных пороков.

Распространенность

По данным Всемирной организации здравоохранения, популяционная частота врожденных пороков и аномалий развития среди населения составляет 1,5–5% [1]. В России систематический мониторинг ВПР проводится с 1999 г. По данным Росстата, частота ВПР у детей от 0 до 14 лет в Российской Федерации в 2012 г. составляла 11,8 случаев на 1 тыс. родившихся – 1,2%. В структуре ВПР последнего десятилетия по РФ ведущее место занимали пороки сердеч-

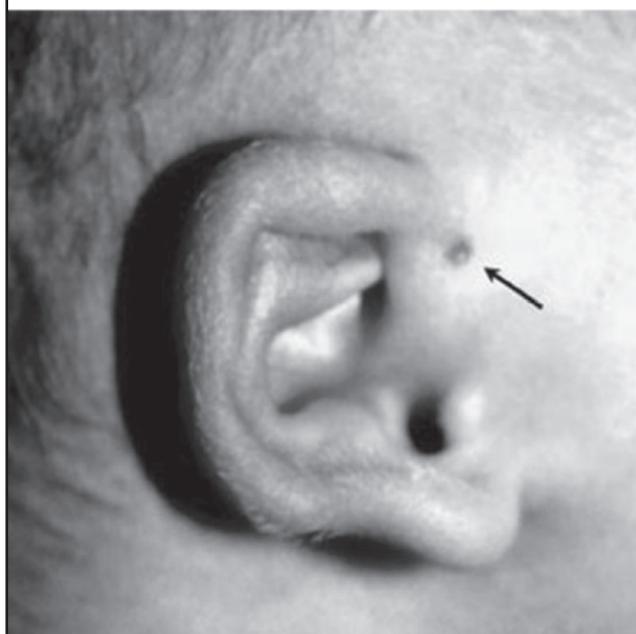
но-сосудистой системы – 30–34%, пороки костно-мышечной и мочеполовой систем составляли по 17–20%. На 3-м месте – ВПР органов пищеварения – 7–8% [2, 3]. Часто встречаются и ВПР нервной системы у новорожденных. Так, по данным некоторых авторов, пороки центральной нервной системы занимают 2-е место, уступая ВПР системы кровообращения [4]. Частота выявления ВПР с возрастом увеличивается за счет не диагностированных при рождении пороков развития органов зрения, слуха, нервной и эндокринной системы, достигая 5–7% [5].

Как правило, врожденная патология оказывает существенное влияние на состояние здоровья человека. Вместе с тем есть врожденные дефекты, которые такого влияния не оказывают, так называемые малые аномалии развития (МАР), или стигмы дизэмбриогенеза. В последние годы изучению этой проблемы уделяется большое внимание.

Рис. 1. Младенец с изолированной ушной ямкой.



Рис. 2. Ушная папиллома у пациента с нормальной в остальном внешней ушной раковиной.



Некоторые МАР (стигмы дизэмбриогенеза)**Особенности телосложения и роста*

Аномально высокий (низкий) рост; асимметрия тела, брахи- и долихоморфия, диспропорциональное телосложение, макросомия

Стигмы лица и мозгового черепа

- Череп – брахицефалия, долихоцефалия, гидроцефалия, макроцефалия, микроцефалия и др.
- Лицо – плоское, овальное, длинное, асимметричное, старческое, гротескное и др.
- Лоб – выступающий, высокий, покатый, широкий, узкий, скошенный и др.
- Ушные раковины – большие или маленькие, деформированные, гипопластичные, выступающие, низко или высоко расположенные, роторованные кзади, с недоразвитием хрящей, с аномалиями завитка, противозавитка, козелка; с приросшими мочками, аномалиями размеров мочки, насечками на мочках, преаурикулярными выростами и др.
- Область глаз, век, бровей – гипер- и гипотелоризм, монголоидная или антимонголоидная направленность глазных щелей, экзофтальм, энофтальм, микрофтальм, макрофтальм, эпикант, голубые склеры, гетерохромия радужных оболочек, колобома, дефект радужки и др.
- Нос – маленький (большой), короткий (длинный), широкий (узкий), седловидный, плоский, вздернутый, грушевидный, с раздвоенным кончиком, вывернутыми ноздрями, гипоплазией крыльев и др.
- Губы, полость рта, зубы, язык, небо – микро- и макростомия, рот открытый, впалый, губы тонкие (толстые), губа отвислая, вывернутая, полная, приподнятая, изогнутая, вздернутая; небо узкое, широкое, высокое, арковидное, короткое; олиго- и гиподентия, преждевременное прорезывание зубов, задержка в прорезывании зубов, выступающие резцы, макродентия, микродентия, адентия, «рыбий зуб» (клык похож на резец), диастема, дисплазия эмали, макро- и микроглоссия и др.
- Верхняя и нижняя челюсти – микрогнатия, ретрогнатия, микрогения, прогнатия, открытый прикус, глубокий прикус, широкий альвеолярный отросток и др.

Стигмы кожи, ее придатков и подкожной клетчатки

- Диффузные изменения – сухость, кожа плотная, гипер- или гипозэластичная и др.
- Очаговые изменения – участки гипоплазии (атрофии), гиперкератоз, аномальные рубцы, вдавления и др.
- Нарушения пигментации кожи (дисхромии) – диффузное (очаговое) уменьшение (усиление) пигментации, пятна цвета кофе с молоком, пятна депигментированные, витилиго, лентиго и др.
- Сосудистые изменения кожи – телеангиэктазии, гемангиомы и др.
- Опухолевидные образования – бородавки, ксантомы, нейрофибромы, подкожные узелки и др.
- Волосы – тонкие, грубые, ломкие, курчавые, гипер- и гипотрихоз, алопеция (тотальная, очаговая), высокая или низкая линия роста волос на лбу, низкая линия роста волос на шее, очаговая (полиоз) или тотальная депигментация волос и др.
- Ногти – тонкие, гипопластичные, выпуклые, бороздчатые, утолщенные, вросшие и др.

Стигмы шеи, плечевого пояса, грудной клетки, позвоночника

- Шея – длинная (короткая), с широким основанием, шейный птериgium, кривошея спастическая и др.
- Плечи – узкие, покатые и др.
- Грудная клетка – узкая (широкая), короткая (длинная), бочкообразная, щитовидная, воронкообразная, килевидная, аксифоидия или микроксифоидия (отсутствие или маленький мечевидный отросток), асимметрия грудной клетки
- Ребра – короткие, аномалии числа, формы и др.
- Молочные железы – гипертелоризм сосков, ателия, множественные соски (полителия), добавочные соски (рудиментарные)

Стигмы конечностей

Долихостеномелия, брахи- и долихомелия, фокомелия, симптом трезубца (II, III, IV пальцы имеют одинаковую длину), сандалевидная щель между I и II пальцами стопы, брахидактилия, арахнодактилия и др.

*По материалам публикации: Бутвиловский В.Э., Бутвиловский А.В., Давыдов В.В. Семиотика наследственных болезней. Стигмы дизэмбриогенеза. Военная медицина. 2010; 3: 106–8.

Малые аномалии развития

По определению, МАР – это небольшие отклонения, которые не сказываются существенно на функциях органа и не уродуют внешность субъекта [6].

При физикальном осмотре ребенка педиатр имеет возможность выявить малые аномалии лица, ушных раковин, черепа, шеи, скелета (см. таблицу, рис. 1, 2).

По литературным данным, МАР обнаруживаются в 10–20 раз чаще, чем большие пороки, и примерно 15–20% здоро-

вых новорожденных имеют хотя бы одну малую аномалию развития [7]. Некоторые изолированные стигмы дизэмбриогенеза могут иметь или имеют негативные последствия для развития ребенка. Так, нарушения прикуса увеличивают риск развития раннего пародонтоза и способствуют неправильной нагрузке на челюстно-височные суставы; некоторые образования кожных покровов имеют риск малигнизации, а необычная форма шеи может провоцировать формирование остеохондроза в подростковом возрасте и тд.

Именно поэтому так важно информирование врачей о возможности своевременного предупреждения МАР и программе их прегравидарной профилактики.

Важное диагностическое и прогностическое значение имеет количество стигм дизэмбриогенеза. Высоким порогом стигматизации считается, когда число МАР у 1 ребенка превышает 5 (по некоторым данным – 7) [5, 7]. В этом случае малые аномалии могут являться маркерами для скрытых больших пороков развития, причем те или иные аномалии могут коррелировать с ВПР определенных органов и систем. Так, часто встречаются асимметрия или неправильная форма черепа, аномалии неба, микрогнатия, прогнатизм, аномалии ушных раковин. Многочисленные клинические наблюдения показывают, что у детей с такими аномалиями развития часто отмечается уплощение основания черепа, нередко – сужение большого затылочного отверстия, недоразвитие решетчатых костей [8]. Многие, в том числе зарубежные, работы свидетельствуют о сочетании аномалий строения наружного уха с пороками среднего или внутреннего уха [7].

В целом сочетание нарушений развития тканей лица, ушных раковин, шеи с аномалиями развития других органов и систем достигает 50% [9]. Поскольку время формирования ушных раковин, глазных щелей, фаланг пальцев, костей черепа совпадает с периодом формирования почки, МАР этих анатомических структур могут указывать на врожденную патологию мочевыводящей системы. Так, при проведении полного нефрологического обследования детей, имеющих 5 и более стигм, заболевание почек обнаруживается у 39% детей. Наиболее часто встречающимися стигмами у детей с нефропатиями являются: гипертелоризм глаз и сосков молочных желез, высокое небо, аномалии прикуса, диспластичный рост зубов, аномальная форма ушных раковин, искривление мизинца, сандалевидная щель [10]; рис. 3.

В исследовании И.В.Попова (2012 г.) показана корреляция между наличием и количеством стигм и обнаружением у детей некоторых ортопедических заболеваний, в частности дисплазии тазобедренного сустава и болезни Пертеса. Так, изменения формы ушных раковин при дисплазии тазобедренного сустава, врожденном вывихе бедра были зафиксированы более чем у 60% обследованных детей, в целом у 87,5% детей с болезнью Пертеса и у 65,6% с дисплазией тазобедренного сустава и врожденным вывихом бедра было отмечено сочетание 5 и более стигм дизэмбриогенеза [11]. Многие исследования показывают частое сочетание дисплазий кожи и скелета с МАР сердца [12]. В работе других авторов отмечается высокая корреляция МАР сердца с такими стигмами, как высокое небо в сочетании с гипертелоризмом и короткой шеей [13].

Кроме количества, диагностическую значимость имеет сочетание определенных МАР. Например, при синдроме Дауна сочетаются поперечная ладонная складка (рис. 4), монголоидный разрез глаз, эпикант, брахидактилия, клинодактилия, сандалевидная щель. Следует отметить, что некоторые МАР практически не встречаются у здоровых людей, поэтому их обнаружение имеет большое диагностическое значение. К таким аномалиям относятся, в частности, крыловидные складки шеи (синдромы Шерешевского–Тернера и Нуна), постаксиальная полидактилия (синдром Барде–Бидля), гипоплазия или аплазия грудного соска на одной стороне (синдром Поланда), вертикальные насечки на мочке уха (синдром Беквита–Видемана) [14]. Наличие МАР может быть ассоциировано с принадлежностью к определенной расе, например, эпикант встречается у 60–65% мужчин, проживающих в странах Азии, у 57% татар Поволжья, 25% казахов [5].

Причины

Причинами возникновения аномалий развития могут служить генетические, инфекционные, экологические

Рис. 3. Сандалевидная щель, полидактилия.



факторы, в том числе ионизирующая радиация, тератогенное действие некоторых препаратов и т.д. Имеет значение недостаточность маточно-плацентарного кровообращения [8].

Более 50% всех аномалий развития имеют мультифакторное происхождение, включая медико-социальные и медико-биологические причины [2]. Не вызывает сомнения важное значение нутритивных факторов, особенно баланса макро- и микроэлементов. Так, по данным отечественных специалистов, подавляющее число беременных обращаются к врачу позднее 8–10-й недели беременности, в то время как 3–8-я недели гестации являются одним из критических этапов формирования плода, следовательно, это чаще всего подразумевает отсутствие правильной подготовки к беременности. По данным многоцентровых исследований, употребление поливитаминных препаратов, особенно с высоким содержанием фолиевой кислоты, в течение 2 мес до зачатия и в первые 3 мес беременности значительно снижает частоту врожденных пороков у плода [15]. Интерес представляют исследования, показавшие, что у детей с дефицитом цинка существенно чаще выявляют МАР (кривошея, варусная деформация стоп и др.), врожденные пороки сердца, синдром дыхательных расстройств и другие угрожающие жизни состояния [16].

В настоящее время в распоряжении врачей имеется достаточно большое количество витаминно-минеральных комплексов для женщин, планирующих беременность, и будущих матерей (например, Элевит® Пронаталь). Элевит® Пронаталь – современный витаминно-минеральный комплекс, предназначенный для женщин, планирующих беременность, в период беременности, после родов и при кормлении грудью. Это единственный витаминно-минеральный комплекс, эффективность которого в отношении предупреждения ВПР доказана клинически. Под руководством профессора А.Цейзеля было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование профилактической эффективности препарата Элевит® Пронаталь [17] с участием 5,5 тыс. женщин, которые принимали Элевит® Пронаталь за месяц до зачатия и в I триместре беременности.

Исследования профессора А.Цейзеля показали, что Элевит® Пронаталь снижает риск развития дефектов нервной трубки плода на 92%. Было также установлено, что применение витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь значительно снижает риск развития и других врожденных пороков: сердечно-сосудистой системы, почек, мочевыводящих путей, конечностей, а также врожденного стеноза привратника. Кроме того, в исследовании был получен и дополнительный положительный результат: женщины, получавшие Элевит® Пронаталь, значительно реже жаловались на тошноту и рвоту во время беременности.

Состав витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь представлен 12 витаминами, 4 минералами и

Рис. 4. Поперечная ладонная складка.



3 микроэлементами в дозах, подобранных с учетом потребностей организма женщины в эти периоды. Фолиевая кислота в дозе 800 мкг оптимальна для быстрого насыщения организма фолатами, что подтверждается результатами клинических исследований: показано, что применение 800 мкг фолиевой кислоты в сутки позволяет достичь необходимой концентрации фолатов в эритроцитах (906 нМ/л) за 4 нед, что почти в 3 раза быстрее, чем при использовании препаратов с содержанием 400 мкг фолатов [18]. Это дает возможность обеспечить плод достаточным количеством фолатов к моменту формирования нервной трубки и предупредить развитие ее врожденных дефектов, особенно при назначении препарата в прекоцепционный период.

Заключение

Таким образом, в современной медицине МАР рассматриваются как интегральный маркер здоровья ребенка. Обнаружение у ребенка стигм развития, особенно множественных, требует настороженности в отношении возможных пороков внутренних органов и, по показаниям, проведения специального обследования. Формирование МАР зависит от множества эндогенных и экзогенных причин, одним из важных факторов профилактики является прием современных витаминно-минеральных комплексов в период подготовки к зачатию и беременности с учетом рекомендаций специалиста.

Литература/References

- Кулаков В.И., Исаков Ю.Ф., Кучеров Ю.И. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2006; 6: 18–23. / Kulakov V.I., Isakov Yu.F., Kucherov Yu.I. Prenatal'naiа diagnostika i lechenie vrozhdennykh porokov razvitiia na sovremennom etape. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2006; 6: 18–23. [in Russian]
- Бачина А.В. Гигиеническая диагностика и региональная модель мониторинга врожденных пороков развития. Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2015. / Vachi-

- na A.V. Gigenicheskaia diagnostika i regional'naiа model' monitoringa vrozhdennykh porokov razvitiia. Dis. ... kand. med. nauk. Кемерово, 2015. [in Russian]
- Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 годы). Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012; 2: 91–8. / Demikova N.S., Lapina A.S. Vrozhdennye poroki razvitiia v regionakh Rossiiskoi Federatsii (itogi monitoringa za 2000–2010 gody). Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2012; 2: 91–8. [in Russian]
- Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И., Панов В.О. Врожденные пороки развития головного мозга, выявляемые у плодов и новорожденных. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005; 50 (6): 9–12. / Barashnev Yu.I., Rozanov A.V., Volobuev A.I., Panov V.O. Vrozhdennye poroki razvitiia golovnogo mozga, vyivliaemye u plodov i novorozhdennykh. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2005; 50 (6): 9–12. [in Russian]
- Бочков Н.П. Клиническая генетика. М., 2001. / Bochkov N.P. Klinicheskaia genetika. M., 2001. [in Russian]
- Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение. Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1984. / Khodos Kh.G. Malye anomalii razvitiia i ikh klinicheskoe znachenie. Irkutsk: Vostochno-Sibirskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1984. [in Russian]
- Адам М., Хаджинс Л. Значение малых аномалий в обследовании новорожденных. Consilium Medicum Ukraina. 2013; 10. / Adam M., Khadzjins L. Znachenie mal'nykh anomalii v obsledovanii novorozhdennykh. Consilium Medicum Ukraina. 2013; 10. [in Russian]
- Бадалян Л.О. Детская неврология. Учеб. пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Badalian L.O. Detskaia nevrologiia. Ucheb. posobie. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Лазюк Г.И. Тератология человека. М.: Медицина, 1991. / Laziuk G.I. Teratologiia cheloveka. M.: Meditsina, 1991. [in Russian]
- Игнатова М.С. Современные подходы к диагностике наследственных и врожденных нефропатий у детей. Педиатрия. 1997; 3: 33–5. / Ignatova M.S. Sovremennye podkhody k diagnostike nasledstvennykh i vrozhdennykh nefropatii u detei. Pediatriia. 1997; 3: 33–5. [in Russian]
- Попов И.В. Малые аномалии развития как фенотипические проявления наследственно обусловленной дисплазии соединительной ткани. Terra Medica. 2012; 1. / Popov I.V. Malye anomalii razvitiia kak fenotipicheskie proiavleniia nasledstvenno обусловlennoi displazii soedinitel'noi tkani. Terra Medica. 2012; 1. [in Russian]
- Коровина Н.А., Тарасова А.А., Творогова Т.М. и др. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей. Лечащий врач. 2005; 4: 57–9. / Korovina N.A., Tarasova A.A., Tvorogova T.M. i dr. Klinicheskoe znachenie mal'nykh anomalii razvitiia serdtsa u detei. Lechashchii vrach. 2005; 4: 57–9. [in Russian]
- Туришчева М.Л. Стигмы дизэмбриогенеза и особенности антенатального периода у детей с малыми аномалиями развития сердца (МАРС). Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы», Саратов, 2007. / Turishcheva M.L. Stigmy dizembriogeneza i osobennosti antenatal'nogo perioda u detei s malymi anomaliami razvitiia serdtsa (MARS). Materialy mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Molodezh' i nauka: itogi i perspektivy», Saratov, 2007. [in Russian]
- Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. 2010. / Mutovin G.R. Klinicheskaia genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii. Ucheb. posobie. 3-e izd., pererab. i dop. 2010. [in Russian]
- Фофанова И.Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья. Гинекология. 2005; 4: 244–9. / Fofanova I.Yu. Rol' vitaminov i mikroelementov v sokhraneniі reprodaktivnogo zdorov'ia. Ginekologiia. 2005; 4: 244–9. [in Russian]
- Prasad A.S. Zinc overview Nutr 1995; 11: 93–9.
- Czeizel A. Primary prevention of neural tube defects and some major congenital abnormalities. Paediatr Drugs 2000; 2/6: 437.
- Bramswing S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y et al. University of Bonn. Germany. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. Int J Vitam Nutr Res 2009; 79 (2): 61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мелешкина Ангелина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: meleshkina.angel@mail.ru
 Чебышева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
 Бурдаев Николай Игоревич – студент фармацевтического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза

С.П.Синчихин[✉], О.Б.Мамиев, Л.В.Степанян, К.С.Эльдерова, О.Г.Магакян

ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России. 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Представлены данные по распространенности и этиологии воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин. Указаны основные патогенетические механизмы развития спаечного процесса при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Отмечены патогенетическая целесообразность и клиническая эффективность применения Лонгидазы при лечении пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов.

Ключевые слова: этиология, патогенез, воспалительные заболевания органов малого таза, Лонгидаза.

[✉]doc_sinchihin@rambler.ru

Для цитирования: Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В. и др. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 73–76.

Some contemporary issues inflammatory diseases of the pelvic organs

S.P.Sinchikhin[✉], O.B.Mamiev, L.V.Stepanyan, K.S.Elderova, O.G.Magakyan

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russian Federation, Astrakhan, ul. Bakinskaia, d. 121

Presents data on the the prevalence and etiology of inflammatory diseases of internal genital organs of women. The shown are basic pathogenic mechanisms of development adhesive process in inflammatory diseases of the pelvic organs. There was a pathogenetic expediency and clinical efficacy of the treatment Longidaza patients with chronic inflammatory diseases of the genital organs.

Key words: etiology, pathogenesis, inflammatory diseases of the pelvic organs, Longidaza.

[✉]doc_sinchihin@rambler.ru

For citation: Sinchikhin S.P., Mamiev O.B., Stepanyan L.V. et al. Some contemporary issues inflammatory diseases of the pelvic organs. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 73–76.

Проблема воспалительных заболеваний женских половых органов является одной из актуальных в клинической гинекологии. Данная патология может стать причиной нарушения репродуктивной функции, утраты трудоспособности, хронизации патологического процесса, что определяет социальный и экономический аспект данного вопроса [1, 2].

Однократно перенесенный воспалительный процесс придатков матки приводит к бесплодию в 25–30% случаев, двукратно – в 45–50%, трехкратно – в 70%. Риск развития внематочной беременности после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) повышается в 5 раз [1, 3].

В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают ведущее место, составляя 65% от всей патологии органов репродуктивной системы у женщин. В США ежегодно регистрируют около 1 млн случаев ВЗОМТ, причем у каждой 4-й пациентки возникают разные осложнения [2]. По нашим данным, в структуре воспалительных заболеваний внутренних половых органов наибольший удельный вес имеют поражения маточных труб и яичников (от 67,6 до 98,8%), реже встречается изолированное воспаление тела матки [1]. Наряду с этим нами было установлено, что частота воспалительных заболеваний придатков матки в общей популяции женщин детородного возраста увеличилась за последнее десятилетие на 13–25%. Наиболее часто ВЗОМТ наблюдаются у лиц в возрасте от 15 до 24 лет, после 30 лет их частота значительно уменьшается. Указанную закономерность некоторые ученые связывают с изменением полового поведения в этом возрасте и увеличением защитных антител в цервикальном канале [2, 3].

По нашим наблюдениям, частота развития гнойных осложнений в акушерско-гинекологической практике, в том числе разных видов перитонита, не имеет тенденции к снижению. Возможно, это связано с высоким уровнем резистентности микроорганизмов и быстрым развитием их устойчивости к антибактериальным препаратам на фоне терапии [1]. Есть данные о том, что ВЗОМТ часто возни-

кают на фоне бактериального вагиноза, поскольку размножающиеся во влагалище анаэробы при указанном дисбиотическом процессе снижают защитные свойства слизи цервикального канала, что значительно облегчает распространение восходящей инфекции [4].

Этиология

По данным наших исследований, развитие воспалительных процессов органов малого таза могут вызывать как истинно патогенные микроорганизмы – гонококк и хламидии, так и условно-патогенные бактерии. В основном это представители эндогенной микрофлоры наружных половых органов и кишечника, которые при соответствующих условиях могут проникать во внутренние органы репродуктивной системы.

Мы придерживаемся мнения о том, что острые воспалительные заболевания внутренних половых органов, обусловленные эндогенной микрофлорой, наблюдаются реже, чем патологические процессы, вызванные экзогенными микроорганизмами, но чаще протекают в тяжелой форме и нередко приобретают хронический характер.

Состав ассоциации микробов может варьировать в широких пределах. Наши данные показывают, что в настоящее время при воспалительном процессе в органах половой системы одновременно обнаруживаются от 3 до 5 разных видов микроорганизмов. Среди условно-патогенных возбудителей чаще всего обнаруживаются разные представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* и реже – представители родов *Bacteroides* и *Clostridium*.

Мы считаем, что общей закономерностью развития острых воспалительных заболеваний придатков матки является то, что причиной их развития чаще всего служат не отдельные патогенные микроорганизмы, а сложные микробные ассоциации, нередко состоящие из представителей аэробной и анаэробной микрофлоры. Анаэробы очень часто сочетаются с аэробами, а выделенная флора, особенно стафилококковая, высокоустойчива к действию широко применяемых в клинической картине антианти-

Рис. 1. Трубно-перитонеальное бесплодие.

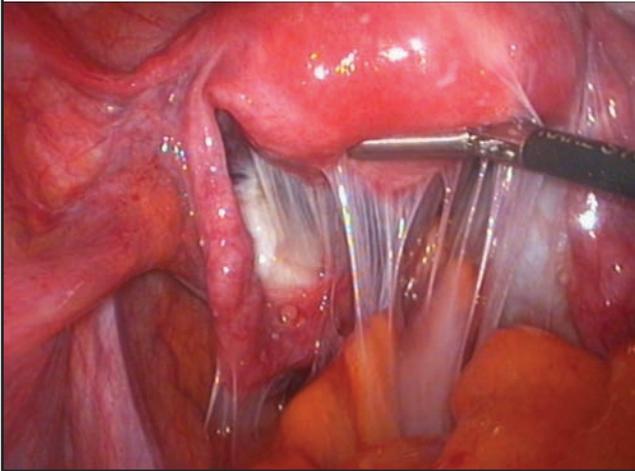


Рис. 2. Внематочная беременность.



Рис. 3. Хроническая тазовая боль.

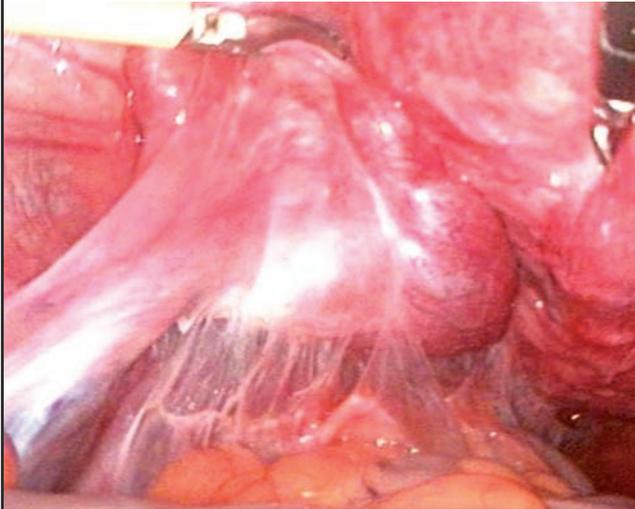


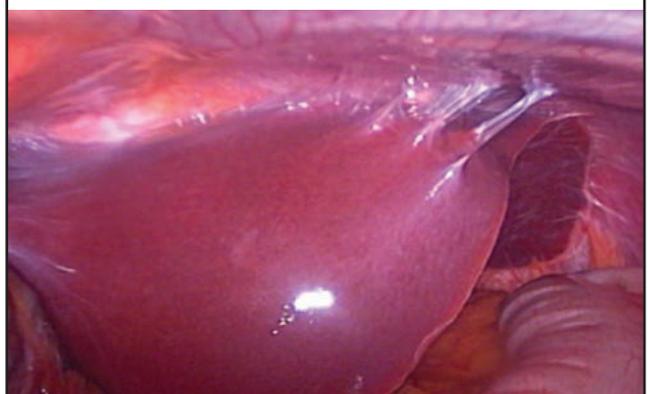
Рис. 4. Тубоовариальный абсцесс.



Рис. 5. Пельвиоперитонит.



Рис. 6. Перигепатит (синдром Фитца-Хью-Куртиса).



ков. Смешанные микробные ассоциации обладают синергическим потенциалом, что повышает их патогенную роль в развитии воспалительных процессов. При инфекционно-воспалительном процессе, индуцированном несколькими видами возбудителей, будет наблюдаться их взаимное влияние друг на друга в виде усиления роста и вирулентности.

По нашим данным, анаэробно-аэробные ассоциации микроорганизмов обуславливают острые воспалительные заболевания половых органов в 25–60% случаев, гонококки – в 25–50%, хламидии – в 25–30%.

В большинстве клинических случаев в очаге воспаления половых органов обнаруживается условно-патогенная флора, приобретающая в условиях длительно текущего воспалительного процесса характер патогенной. Отрицательные или «стерильные» посевы лабораторно-диагностического материала при ВЗОМТ следует рассматривать как результат длительной терапии антибактериальными средствами или как следствие использования недостаточно информативных методов диагностики.

Авторы статьи придерживаются мнения о том, что решающим фактором при возникновении воспалительного процесса является количество микроорганизмов, находящихся в пораженных тканях и органах. Количество микроорганизмов, достигающее критической концентрации, приводит к клинической манифестации заболевания, снижение концентрации возбудителей в очаге инфекции вызывает ремиссию, которая, однако, может смениться новым обострением процесса. Лишь полная элиминация

микроорганизмов из очага инфекции приводит к стойкому выздоровлению.

Наряду с указанным принято считать, что наличие микробного агента и развитие воспалительной реакции индуцируют рост соединительной ткани, направленный на изолирование патологического очага. Морфофункциональные изменения в системах организма, ответственных за контроль роста соединительной ткани в очаге воспаления, приводят к гиперпродукции структурных элементов и в итоге способствуют развитию таких основных осложнений ВЗОМТ, как: трубно-перитонеальное бесплодие (рис. 1), внематочная беременность (рис. 2), хроническая тазовая боль (рис. 3), tuboовариальный абсцесс (рис. 4), пельвиоперитонит (рис. 5), перигепатит (синдром Фитца-Хью–Куртиса); рис. 6.

Возможности терапии

Знания об основном механизме развития гиперплазии соединительной ткани позволяют считать целесообразным при комплексном лечении ВЗОМТ применять препарат, который, с одной стороны, препятствовал бы развитию фиброза ткани, не затрагивая нормально протекающие репаративные процессы, а с другой – в необходимых ситуациях способствовал деструкции избыточных структурных элементов соединительной ткани. К препарату с указанными новыми фармакологическими свойствами относится препарат Лонгидаза®, представляющий конъюгат фермента гиалуронидазы и носителя, сополимера N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-полиэтиленпиперазиний бромида. Как следует из фармакологического описания, за счет последнего компонента препарата активность препарата Лонгидаза® в 20 раз выше, чем у гиалуронидазы, при этом его ферментативная активность сохраняется при 37°C в течение 20 сут, в то время как полная денатурация гиалуронидазы в этих же условиях происходит в течение 24 ч.

Важным достоинством препарата становится то, что Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре патологической соединительной ткани. Кроме того, Лонгидаза® не обладает антигенными свойствами и митогенной активностью, не оказывает мутагенного и канцерогенного действия.

Препарат Лонгидаза® можно применять в комбинации с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами. Не следует назначать препарат

одновременно с фуросемидом, бензодиазепином, фенитоином.

В ряде исследований были показаны положительные клинические эффекты применения препарата Лонгидаза® при разных заболеваниях, встречающихся в гинекологической практике.

Так Л.В.Дубницкой и Т.А.Назаренко (2007 г.) был отмечен выраженный лечебный эффект Лонгидазы в виде восстановления морфофункционального состояния эндометрия. По данным сонографии, при мониторинге менструального цикла восстановление правильной экоструктуры эндометрия в динамике зарегистрировано у 87,8% женщин с хроническим эндометритом, в комплексной терапии которых использовался указанный препарат. При контрольном обследовании полости матки рецидив внутри-

маточных сращений обнаружен лишь у 4,5% пациенток основной группы в сравнении с 40% женщин из группы сравнения [5].

Указанные авторы в другой своей работе отмечают, что применение препарата Лонгидаза® в комплексе с антибактериальной терапией повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов половых органов у женщин [6].

Е.А.Петрович, А.А.Колесов и И.Б.Манухин (2006 г.) указывают, что применение Лонгидазы в комплексной терапии женщин со спаечным процессом в органах малого таза эффективно и безопасно, не приводит к аллергическим и другим побочным реакциям. По данным авторов, применение препарата положительно влияет на гематологические и иммунологи-

ческие показатели, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте, иммуномодулирующем и антиоксидантном действии препарата. Данные лапароскопии позволили подтвердить противофиброзное действие препарата Лонгидаза® [7].

Л.Е.Смирнова, М.М.Умаханова, А.М.Торчинов (2012 г.) считают, что препарат Лонгидаза® может быть рекомендован для применения у пациенток со спаечным процессом в малом тазу на фоне воспалительных заболеваний придатков матки с целью уменьшения степени выраженности спаечного процесса, а также восстановления проходимости маточных труб при трубно-перитонеальном бесплодии, коррекции воспалительных нарушений и профилактики развития прогрессирующего фиброзного процесса [8].

Следует понимать, что заложенное эволюцией стремление организма изолировать воспалительный процесс значительно препятствует терапевтическим усилиям по эффективному применению антибактериальных средств. Нити фибрина и разрастание соединительной ткани ограничивают доступ лекарственных веществ к патологическому очагу воспаления. В препарате Лонгидаза® обеспечивается одновременное локальное присутствие протеолитического фермента гиалуронидазы и носителя, способного связывать освобождающиеся при гидролизе компонентов матрикса ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.). Благодаря указанным свойствам Лонгидаза® обладает не только способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и способностью подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Назначение препарата Лонгидаза® совместно с антибактериальными препаратами уже на I этапе лечения ВЗОМТ позволяет улучшить проникновение антибиотиков и других химиотерапевтических средств к очагу воспаления, предупредить распространение патологического процесса и ускорить процесс выздоровления. Мы в своей практической работе пациентке с ВЗОМТ рекомендуем на I этапе терапии применять Лонгидазу вместе с антибактериальными препаратами по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня, на курс 10 суппозиториев, а на II этапе (восстановительном, противорецидивном) через 3 мес – по аналогичной фармакологической схеме, но на курс 20 суппозиториев. Учитывая особенности кровоснабжения внутренних половых органов, мы рекомендуем использовать свечи Лонгидазы *rectum*.

Выводы

Предварительно оценивая результаты нашей работы, следует отметить эффективность указанного подхода в

лечении острого процесса, противорецидивной терапии и предупреждении осложнений при ВЗОМТ.

Таким образом, представленные данные позволяют считать, что ВЗОМТ становятся этиологически полимикробным заболеванием. Для предупреждения развития осложнений, отрицательно влияющих на репродуктивное здоровье и детородную функцию женщины, важны своевременная диагностика и адекватное лечение с учетом новых знаний об этиологии и патогенезе заболевания, с применением препаратов, обладающих новыми фармакологическими свойствами.

Литература/References

1. Пахилова Е.В., Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Буров А.В. Некоторые современные аспекты этиологии, клинической картины и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки. Гинекология. 2010; 12 (5): 20–4. / Pakhilova E.V., Sinchikhin S.P., Mamiyev O.B., Burov A.V. Nekotorye sovremennyye aspekty etiologii, klinicheskoi kartiny i lecheniya ostrykh vospalitel'nykh zabolovaniy pridatkov matki. Ginekologiya. 2010; 12 (5): 20–4. [in Russian]
2. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М., 2012. / Prilepskaia V.N., Iaglov V.V. Vospalitel'nye zabolvaniia organov malogo taza – M., 2012. [in Russian]
3. Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжан А.С., Рубцова А.Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (5): 69–74. / Khamoshina M.B., Radzinskii V.E., Kalendzhan A.S., Rubtsova A.Iu. Narusheniia mikrobiotsenoza urogenital'nogo trakta: grani problemy, perspektivy korrektsii i profilaktiki. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2009; 8 (5): 69–74. [in Russian]
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М., 2012. / Kira E.F. Bakterial'nyi vaginoz. M., 2012. [in Russian]
5. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2007; 9 (6): 25–8. / Dubnitskaia L.V., Nazarenko T.A. Khronicheskii endometrit: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia. Consilium Medicum. 2007; 9 (6): 25–8. [in Russian]
6. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения ферментного препарата Лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. Гинекология. 2007; 9 (2): 27–30. / Nazarenko T.A., Dubnitskaia L.V. Vozmozhnosti primeniia fermentnogo preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometriia. Ginekologiya. 2007; 9 (2): 27–30. [in Russian]
7. 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; 27 (2): 124–6. / Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. Bezopasnost' i effektivnost' preparata longidazy 3000 ME pri lechenii bol'nykh, stradaioushchikh spaechnym protsessom v malom tazu. Immunologiya. 2006; 27 (2): 124–6. [in Russian]
8. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. Фарматека. 2012; 4: 48–51. / Smirnova L.E., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Effektivnost' primeniia Longidazy v kompleksnoi terapii spaechnoi bolezni organov malogo taza pri endometrioze. Farmateka. 2012; 4: 48–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ. E-mail: doc_sinchihin@rambler.ru

Мамиев Олег Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ

Эльдерова Каринэ Сагуювна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ

Магакян Оганез Геворкович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ

Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии

Н.М.Калинина[✉]

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

Одной из причин нарушения репродуктивной функции является хронический активный эндометрит. Данные гистологического исследования биоптатов эндометрия позволяют поставить диагноз «хронический эндометрит» (ХЭ), оценить активность процесса. Иммуногистохимическое исследование биоптатов позволяет уточнить характер иммунологических нарушений при ХЭ и выделить группу пациенток с аутоиммунным воспалением и аутоиммунным ответом в эндометрии (аутоиммунном эндометритом). Исследование в периферической крови популяций натуральных киллеров, В1- и В2-клеток, В-клеток памяти, изучение цитотоксической активности клеток с киллерным потенциалом позволяют мониторировать результаты проводимой иммунотропной терапии без применения на этом этапе повторных биопсий эндометрия. Результаты, представленные в статье, подтверждают эффективность использования Полиоксидония в терапии ХЭ и восстановлении репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит, биопсия, иммуногистохимия, нарушение репродуктивной функции, проточная цитометрия, иммунотропная терапия, Полиоксидоний.

[✉]doctkalin@mail.ru

Для цитирования: Калинина Н.М. Хронический эндометрит: подходы к диагностике и терапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 77–80.

Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and treatment

N.M.Kalinina[✉]

A.M.Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 4/2

Chronical endometritis (CE) is responsible for women infertility. Investigation of histological data of endometrial target biopsy permit to diagnose the CE and elicit activity of inflammation immunohistochemical study of biopsy permit to define more exactly nature of CE, specify local immunological disturbances, distinguish the patients with autoimmune inflammation and local autoimmune answer. Subsets definition of natural killer (NK) cells, B1-, B2-cells, memory B-cells in the peripheral blood, NK, TNK, T-cells cytotoxicity study permit realize monitoring of immune therapy without repeated biopsy realization. Presented data confirm efficiency of Polyoxidonium (azoximer bromide) in therapy of CE and fertility reconstruction.

Key words: chronical endometritis, biopsy, immunohistochemistry, infertility, flow cytometry immunotherapy, Polyoxidonium.

[✉]doctkalin@mail.ru

For citation: Kalinina N.M. Chronic endometritis. Approaches to diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 77–80.

Диагноз «хронический эндометрит» (ХЭ) является прежде всего гистологическим диагнозом, который ставится морфологами при взятии биопсии эндометрия и характеризуется инфильтрацией стромы эндометрия мононуклеарными клетками.

Клинически ХЭ часто протекает бессимптомно и становится причиной нарушения репродуктивной функции. По данным разных авторов, ХЭ диагностируется у 12–46% пациенток с бесплодием, у 30% женщин с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и у 12% больных с привычным невынашиванием беременности [1–4].

Внедрение в лабораторную диагностику ХЭ метода иммуногистохимии с использованием разных по своей направленности моноклональных антител (CD16, CD56, CD20, CD138) позволило оценить активность иммунного воспаления, характер нарушений местного иммунитета эндометрия и более эффективно применять иммунотропную терапию. В связи с этим целью настоящего исследования стало сравнение нарушений параметров местного иммунитета эндометрия и системного иммунитета в динамике до и после применения в схеме иммунотропной терапии [5–7].

Материалы и методы

В ходе многолетнего наблюдения за пациентками с ХЭ удалось выделить несколько типов отклонений в параметрах локального и системного иммунного ответа, сопровождающихся нарушением репродуктивной функции. Для адекватной оценки обнаруживаемых нарушений была сформирована контрольная группа женщин детородного возраста, у которых при выяснении причин отсутствия беременностей ХЭ и другие гинекологические заболевания были исключены (n=24):

- 1-я группа – вошли 47 пациенток с хроническим активным эндометритом (ХАЭ), нарушением репродуктивной функции, из них 22 были с повторными не-

удачными ЭКО (отсутствие имплантации эмбрионов), 7 женщин – с привычным невынашиванием беременности (прерывание возникло при сроках 5–6 нед) и 18 – с первичным бесплодием и на момент обследования без эпизодов ЭКО в анамнезе;

- 2-я группа – вошли 36 женщин с аутоиммунным эндометритом, нарушением репродуктивной функции и наличием аутоиммунного воспаления и аутоиммунного характера ответа, который был диагностирован в ходе иммунологического обследования.

Для исследования параметров местного иммунитета методом иммуногистохимии применялись моноклональные антитела фирмы «Новокастра» (Великобритания), направленность которых позволяла выявлять 2 популяции натуральных киллеров (NK): CD56^{bright} и CD16^{bright}, В-клетки (CD20) и плазматические клетки – CD138. Выбор моноклональных антител определялся в том числе появившимися публикациями, которые указывают на важную роль этих субпопуляций мононуклеаров в поддержании нарушений репродуктивной функции [1, 8]. Подсчет лимфоцитов осуществлялся в световом микроскопе при увеличении – ×400 в трех полях зрения. Статистическую значимость различий определяли с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Параметры системного иммунитета исследовались методом проточной цитометрии с применением «гейтирования» по CD45, двухпараметрических гистограмм и трехцветного анализа лимфоцитов соответствующими моноклональными антителами [5].

Результаты и обсуждение

Результаты иммуногистохимического анализа параметров местного иммунитета эндометрия в контрольной группе на 22-й день цикла представлены в табл. 1.

Результаты исследования показывают, что в эндометрии на 22-й день цикла при отсутствии эндометрита и других

Таблица 1. Показатели местного иммунитета эндометрия на 22-й день цикла в контрольной группе

Показатели	CD56 ^{bright}	CD16 ^{bright}	CD20	CD138
Контрольная группа (n=24)	3,4±0,7	4,2±0,8	1,3±0,3	0

Таблица 2. Распределение популяций НК в ПК женщин контрольной группы (n=24)

CD56+CD16-	(CD56 ^{bright})	2,52±0,6
CD56-CD16+	(CD16 ^{bright})	4,28±0,9
CD56+CD16+		87,5±17,0

Таблица 3. Определение цитотоксической активности естественных НК в контрольной группе (n=24) по экспрессии CD 107a на НК-клетках [CD3-CD(16+56)+]

Спонтанная экспрессия	2,06±0,9
Стимулированная экспрессия	17,27±1,4
Индекс стимуляции	8,7±1,3

Таблица 4. Субпопуляции В-лимфоцитов в ПК в контрольной группе

Субпопуляции В-лимфоцитов	Контрольная группа (n=24)
CD19, % от общего количества В-клеток	10,8±1,6
CD19, кл/мкл	368±42
CD19+CD27+, % от общего количества В-клеток памяти	5,0±1,5
CD19+CD27+, кл/мкл	165±35
CD19+CD5+, % В1-аутореактивных В-лимфоцитов	2,8±0,3
CD19+ CD5+, кл/мкл	79±11
CD5+CD27+, % от В-лимфоцитов, аутореактивные В-лимфоциты	3,0±0,4
CD5+CD27+, кл/мкл	9,0±1,0

Таблица 5. Результаты сравнения изученных показателей местного иммунитета эндометрия в норме и при ХАЭ, осложнившимся нарушением репродуктивной функции

Показатели	CD56 ^{bright}	CD16 ^{bright}	CD20	CD138
Контрольная группа (n=24)	3,4±0,7	4,2±0,8	1,3±0,3	0
Группа с ХАЭ (n=47)	18,1±3,6*	56,1±11,2*	3,3±2,1	0

*p<0,05.

гинекологических заболеваний количество мононуклеаров, инфильтрирующих эндометрий, минимально [3, 9].

При параллельном исследовании в периферической крови (ПК) НК в контрольной группе было обнаружено (табл. 2), что на большей части НК в ПК экспрессированы как CD16-, так и CD56-рецепторы, т.е. функционально детерминированные НК составляют не более 7%.

Была также оценена функциональная (киллерная) активность изученных в ПК клеток.

При оценке в контрольной группе функциональной активности естественных НК методом проточной цитометрии было установлено (табл. 3), что при стимуляции количество клеток, экспрессирующих CD107a, возрастает более чем в 8 раз.

Представлялось важным с использованием метода проточной цитометрии оценить все субпопуляции В-лимфоцитов (общее количество В-клеток В1-, В2-субпопуляции, В1- и В2-клеток памяти) в контрольной группе. Данные изучения представлены в табл. 4.

Результаты, полученные в группе женщин без гинекологических и других хронических заболеваний, укладываются

Таблица 6. Количество лимфоцитов CD16+, CD56+ (CD3-CD19-) в ПК в норме и в группе с ХАЭ

	Контроль (n=24)	Группа с ХАЭ (n=47)
CD56+CD16-(CD56 ^{bright})	2,52±0,3	5,9±1,5
CD56-CD16+(CD16 ^{bright})	4,28±0,5	16,7±2,7*
CD56+CD16+	87,5±7,0	77,4±10,3

*p<0,05.

Таблица 7. Определение цитотоксической активности естественных киллерных клеток в норме и при ХАЭ по экспрессии CD107a на НК-клетках [CD3-CD(16+56)+]

	Контроль (n=24)	Группа с ХАЭ (n=47)
Спонтанная экспрессия	2,06±0,9	5,6±0,5*
Стимулированная экспрессия	17,27±1,4	12,9±1,7
Индекс стимуляции	8,7±1,3	2,6±0,3*

*p<0,05.

Таблица 8. Спонтанная продукция провоспалительных цитокинов МНПК у пациенток с ХАЭ в сравнении с контрольной группой

Спонтанная продукция цитокинов МНПК, пг/мл	Контроль (n=24)	Группа с ХАЭ (n=47)
ИФН-γ	20±5	60±23
ИЛ-6	35±7	100±32
ФНО-α	33±12	125±30

Таблица 9. Результаты иммуногистохимического исследования

Показатели	CD56	CD16	CD20	CD138
Контрольная группа (n=24)	2,4±0,2	2,5±0,2	2,3±0,1	0
Группа с АИЭ (n=36)	16,1±1,9*	23,1±3,2*	32,3±2,1*	8,5±1,5*

*p<0,05.

Таблица 10. Количество В-лимфоцитов, аутореактивных В-лимфоцитов, В-лимфоцитов памяти, аутореактивных В-лимфоцитов памяти в ПК в норме и при АИЭ

	Контрольная группа (n=24)	Группа с АИЭ (n=36)
CD19+CD5+, %	2,8±0,3	5,9±0,7*
CD19+CD5+, кл/мкл	79±11	212±25*
CD5+CD27+, % от В-лимфоцитов	3,0±0,4	4,4±0,5
CD5+CD27+, кл/мкл	9,0±1,0	36±4*

*p<0,05.

ся в референсные значения, приводимые другими авторами [4, 9–11].

Результаты сравнения параметров местного иммунитета эндометрия пациенток контрольной группы и аналогичных параметров у женщин с ХАЭ представлены в табл. 5.

Как видно из данных, представленных в табл. 5, нарушения параметров местного иммунитета в 1-й группе характеризовались достоверным повышением количества клеток, инфильтрирующих эндометрий с маркерами CD56^{bright}, CD16^{bright}. Учитывая, что CD56^{bright}-лимфоциты ответственны за продукцию провоспалительных цитокинов, а CD16^{bright}-лимфоциты обладают выраженным цитотоксическим (киллерным) потенциалом, можно предположить, что в случае наступления физиологической беременности или при переносе эмбриона в ходе ЭКО эти клетки в связи с различиями генотипов супрессоров по системе HLA и кодоминантным типам наследования определяют эмбрион наполовину «чужим». Эмбрион будет подвергаться иммунологической «атаке» обоих ти-

пов киллеров, которые, используя разные механизмы, будут способствовать прерыванию беременности [12, 13].

При параллельном исследовании параметров системного иммунитета в группе обследованных женщин с нарушением репродуктивной функции было установлено увеличение терминально дифференцированных натуральных киллеров, причем если отмечалась тенденция к увеличению CD56^{bright}-клеток, то 4-кратное увеличение клеток с фенотипом CD16^{bright}, обладающих выраженным киллерным потенциалом, было достоверным (табл. 6).

Цитотоксическая (киллерная) активность NK-клеток определяется по экспрессии на мембране маркера CD107a [14]. При исследовании методом проточной цитометрии спонтанной и индуцированной экспрессии CD107a (с применением клеток перевиваемой линии K-562) было выявлено достоверное повышение количества клеток, спонтанно экспрессирующих маркер CD107a в группе с ХАЭ, в связи с чем индекс стимуляции в группе лиц с ХАЭ был достоверно снижен (табл. 7).

При исследовании субпопуляций В-клеток в ПК – общей популяции В-клеток – CD19+, В-клеток памяти – CD19+CD27+, аутореактивных В-лимфоцитов – CD19+CD5+, аутореактивных В-клеток памяти – CD5+CD27+ достоверных отличий показателей в группе с ХАЭ от контрольной группы обнаружено не было.

Наличие системного иммунного воспаления, активации клеток ПК в группе женщин с ХАЭ подтверждалось достоверным повышением спонтанной продукции мононуклеарами ПК (МНПК) провоспалительных цитокинов (табл. 8).

Учитывая выявленные нарушения параметров местного и системного иммунитета у женщин с ХАЭ, в качестве препарата выбора для терапии этих нарушений назначался Полиоксидоний®. Как известно, Полиоксидоний® наряду с иммуномодулирующим действием обладает антиоксидантной активностью, стабилизирует мембраны клеток, уменьшает токсическое действие других лекарственных препаратов.

Терапия Полиоксидонием в дозе 12 мг в суппозиториях (ректально или вагинально) осуществлялась в течение месяца – 15 введений через день. Результатом проведенной терапии Полиоксидонием стала нормализация показателей системного иммунитета:

- 1) соотношение субпопуляций NK-клеток приблизилось к группе контроля;

- 2) цитотоксическая активность NK-клеток снизилась и пришла в норму;

- 3) уменьшилась спонтанная продукция провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкина-6 – ИЛ-6, интерферона- γ – ИФН- γ).

У 19 из 47 женщин в последующем наступила беременность (40,4%).

Особую группу составили пациентки, у которых сформировался аутоиммунный эндометрит (АИЭ), характерными чертами которого стало повышение количества В-лимфоцитов и плазматических клеток в эндометрии с последующим формированием аутоантител. Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия отличались достоверным повышением не только клеток-киллеров, но и В-лимфоцитов и плазматических клеток (табл. 9).

При исследовании субпопуляций В-лимфоцитов ПК у пациенток этой группы обнаружено достоверное увеличение количества аутореактивных В-лимфоцитов с фенотипом CD19+CD5+ и аутореактивных В-лимфоцитов памяти CD5+CD27+ (табл. 10).

Учитывая особенности данной группы пациенток и имеющиеся показания для применения Полиоксидония при аутоиммунных воспалительных заболеваниях, женщинам этой группы была назначена следующая терапия:

- Полиоксидоний® 6 мг внутримышечно через 2 дня на 3-й, всего 15 инъекций.
- Кроме этого, Метипред 4 мг в течение месяца в 1-й половине дня.

В результате проведенной терапии показатели ПК, оценивающие субпо-

пуляции В-лимфоцитов, пришли в норму, как, впрочем, и субпопуляции NK и их цитотоксическая активность. Клиническим результатом было наступление беременности у 12 из 36 женщин (33,3%).

Таким образом, исследование в ПК популяций NK, В-клеток, изучение цитотоксической активности NK-клеток позволяет мониторировать результаты проводимой иммунотропной терапии без использования на данном этапе повторных биопсий эндометрия [13].

Полученные клинические результаты подтверждают эффективность применения препарата Полиоксидоний® в лечении ХЭ не только в качестве иммунотропной терапии для улучшения результатов лечения хронических воспалительных заболеваний половых органов, но и для восстановления репродуктивной функции.

Литература/References

1. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2009. / Mikhkina E.A. Morfofunktsional'noe sostoianie endometriia u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 2009. [in Russian]
2. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14: 2208–13.
3. Park DW, Lee HJ, Park CW et al. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 173–80.
4. Van den HM, Peralta C, Bachar S et al. Trafficking of peripheral blood CD56^(bright) cells to the decidualizing uterus – new tricks for old dogmas? *J Reprod Immunol* 2005; 67: 21–34.
5. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. / Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudriavtsev I.V., Chereshev V.A. Protochnaia tsitometriia v meditsine i biologii. Ekaterinburg: RIO UrO RAN, 2014. [in Russian]
6. Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC et al. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56^(bright) subset. *Blood* 2001; 97: 3146–51.
7. Fukui A, Funamizu A, Yokota M et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 105–10.
8. Horne AW, Stock SJ, King AE. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction* 2008; 135: 739–49.
9. Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 434–44.
10. Lee SK, Kim CJ, Kim D-J, Kang J-H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Network* 2015; 1: 16–26.
11. Sentman CL, Wira CR, Eriksson M. NK-cell function in the human female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57: 108–15.
12. Carp JA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun* 2012; 38: 266–74.
13. Givan AL, White HD, Stern JE et al. Flow cytometric analysis of leucocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 350–9.
14. Бычкова Н.В. Анализ содержания ДНК методом проточной цитометрии. Возможности применения в клинической практике. Тверь: Триада, 2015. / Bychkova N.V. Analiz soderzhaniia DNK metodom protochnoi tsitometrii. Vozmozhnosti primeneniia v klinicheskoi praktike. Tver': Triada, 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Калинина Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., клин. иммунолог, гл. науч. сотр. отд. лабораторной диагностики, проф. каф. терапии и интегративной медицины ИДПО Экстремальная медицина ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, E-mail: doctkalin@mail.ru

Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения

И.В.Кузнецова[✉], Ю.Б.Успенская, В.А.Капительный

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Высокая распространенность инфекционных поражений влагалища, частые рецидивы, влияние ВВИ на функции репродуктивной системы, повышение риска гинекологических заболеваний и акушерских осложнений – все это побуждает к поиску эффективных методов коррекции и профилактики нарушений шеечно-влагалищной микроэкологии. Самыми частыми причинами патологических выделений из половых путей в мире считаются бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз. В обзоре рассматриваются вопросы диагностики и лечения частых ВВИ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомониаз, лечение вульвовагинальных инфекций.

✉ms_smith@list.ru

Для цитирования: Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Капительный В.А. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87.

Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment

I.V.Kuznetsova, Yu.B.Uspenskaya, V.A.Kaptilny

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Vulvovaginal infections (VVI) remain one of the most urgent problems of modern gynecology. The high prevalence of infectious lesions of the vagina, frequent relapses, the impact of the VVI on the function of the reproductive system, increasing the risk of gynecological disease and obstetric complications – all of this encourages the search for effective methods of correction and prevention of violations of cervicovaginal microecosystem. The most common causes of abnormal discharge from the genital tract in the world are considered to be bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomoniasis. The review deals with the diagnosis and treatment of common VVI.

Key words: bacterial vaginosis, candidiasis, trichomoniasis, the treatment of vulvovaginal infections.

✉ms_smith@list.ru

For citation: Kuznetsova I.V., Uspenskaya Iu.B., Kaptilnyi V.A. Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87.

Об участии микроорганизмов в жизнедеятельности организма человека еще в конце XX в. говорил отечественный биолог и патолог, один из основоположников эволюционной эмбриологии, иммунологии и микробиологии, нобелевский лауреат И.И.Мечников, впервые употребивший термин «биоленки из сотен видов организмов, покрывающих как перчаткой кожу и слизистые оболочки организма». Исследования последних лет значительно обогатили наши представления о роли микробиоты человека как в поддержании здоровья, так и развитии патологических процессов. Взаимодействие нормальной микрофлоры с организмом человека можно определить как эволюционно сложившиеся симбиотические отношения, в основе которых лежат взаимосвязанность и взаимозависимость. Нарушение биологического баланса между организмом человека и его микрофлорой может служить маркером внутреннего неблагополучия на фоне эндогенных патологических процессов и под воздействием изменяющихся факторов окружающей среды [1]. С другой стороны, микробные сообщества, объединенные в биоленки, представляют собой своеобразный «барьер», обеспечивающий взаимодействие между макроорганизмом и внешней средой.

Как показали результаты недавно завершившегося крупномасштабного проекта «Микробиом человека» [2], в организме здорового человека обитают свыше 10 тыс. видов микроорганизмов. При этом численность клеток бактерий, населяющих человека, многократно превышает число его собственных клеток, на долю которых приходится лишь 10%. Таким образом, на 90% клеточный состав организма представлен бактериями [3], и эта масса микроорганизмов суммарно несет в 360 раз больше генетической информации, чем собственные клетки человека.

Функции микрофлоры в физиологии и поддержании гомеостаза человека многогранны. Защитная, иммуногенная, метаболическая, детоксикационная, генетическая, трофическая, энергетическая функции далеко не завер-

шают список важных свойств бактерий, что позволяет говорить о невозможности поддержания нормальной жизнедеятельности организма без стабильного состояния микробиоты и рассматривать ее как незаменимый орган, присущий человеческому телу. Соответственно, и нарушения микрофлоры в разных биотопах, несмотря на существенные отличия в качественном и количественном составе, нельзя рассматривать в отрыве от всего организма. К настоящему времени доказана взаимосвязь дисбиотических нарушений с развитием сахарного диабета, ожирения, воспалительных заболеваний кишечника, аллергии, сердечно-сосудистых аутоиммунных онкологических заболеваний. В акушерстве и гинекологии очевидна связь между вульвовагинальной инфекцией (ВВИ), воспалительными заболеваниями тазовых органов и акушерскими осложнениями. Однако и за пределами очевидного, вне всяких сомнений, существуют патогенетические цепочки, объединяющие проблемы микро- и макроорганизмов.

Разные индивидуумы обладают сугубо индивидуальной и чрезвычайно изменчивой микрофлорой, специфичной на уровне штаммов и зависящей от множества факторов, включая влияние внешней среды, питание, генетические и даже этнические особенности [4]. Особую микроэкологическую нишу представляет собой микробное население женских половых путей, которое подвергается изменению даже внутри одного организма и подчинено влиянию не только описанных факторов, но и гормональных воздействий, также меняющихся в зависимости от возраста и статуса репродуктивной системы.

Влагалищная микрофлора взрослой женщины рассматривается в настоящее время как эволюционно сложившаяся экологическая ниша, образованная комплексом многообразных микробных сообществ. В вагинальном биотопе преобладают облигатные и факультативные анаэробные микроорганизмы и существенно меньше представлены аэробные бактерии. Наряду с индигенными (постоянно обитающими, резидентными) микроорганизмами во вла-

галищной экосистеме присутствуют и транзиторные (случайные, аллохтонные) патогенные или условно-патогенные микробы.

Главными представителями нормальной микрофлоры влагалища взрослой женщины являются лактобактерии (*Lactobacillus*), которые благодаря свойствам факультативных и строгих анаэробов отнесены к микроаэрофилам. Эти особенности метаболизма позволяют лактобактериям существовать в средах со сниженной концентрацией кислорода. Группа лактобактерий гетерогенна и объединяет множество штаммов, обладающих разными биохимическими свойствами: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus cellobiose*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus salivarius* и т.д. К настоящему времени описано около 120 штаммов лактобацилл, и более 20 из них обитают во влагалище. Содержание лактобацилл во влагалищном секрете составляет 10^8 – 10^9 КОЕ/г. В основном у конкретной женщины доминирует один из видов, чаще *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* или *L. gasseri*. Другие штаммы встречаются реже, в меньших титрах и, как правило, относятся к новым филотипам [5, 6].

Влагалищная микрофлора представляет собой динамическую экосистему и изменяется не только на протяжении жизни женщины, но и даже в течение одного менструального цикла. Присутствие во влагалище крови и десквамированных клеток эндометрия в первые дни менструального цикла приводит к повышению вагинального pH, снижению роста лактобацилл и увеличению доли облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Prevotella timonensis*, *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia amnionii*, *Gardnerella vaginalis*). В соответствии с циклическими колебаниями уровней эстрогенов изменяется и содержание гликогена в эпителии влагалища с максимальным его накоплением в середине и II фазе цикла. В соответствии с этим после окончания менструальных выделений содержание молочной кислоты и лактобацилл постепенно увеличивается, а вагинальный pH снижается до нормальных значений. Однако, несмотря на относительные колебания своей численности, лактобактерии доминируют во влагалищном микробном сообществе во все фазы цикла [7].

Помимо лактобактерий представителями нормальной влагалищной микрофлоры являются бифидобактерии (*Bifidobacterium*). Положительные свойства бифидобактерий как представителей кишечного микробиома хорошо изучены, однако их роль в составе влагалищной микрофлоры до конца не ясна. Возможно, бифидобактерии благодаря их способности к кислотопродукции оказывают протективную роль аналогично лактобактериям. Помимо этого именно бифидобактерии участвуют в становлении кишечной микрофлоры, пищеварении и формировании иммунных реакций на ранних этапах развития ребенка, и их присутствие во влагалище матери может быть определяющим для заселения кишечника новорожденного [8].

Механизм действия

Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды благодаря реализации нескольких механизмов, предохраняющей от инвазии или избыточного роста патогенных видов [9]. Для достаточного присутствия лактобактерий во влагалище необходима адекватная эстрогенная насыщенность тканей. Под влиянием эстрогенов в вагинальном эпителии вырабатывается гликоген, который при слущивании клеток становится питательным субстратом для лактобактерий. В результате метаболизма гликогена образуется молочная кислота, которая определяет низкую pH вагинальной среды на уровне 3,8–4,5, ограничивающую рост кислотнеустойчивых бак-

терий. Другим оружием противомикробной защиты, имеющимся в арсенале лактобацилл, становятся вещества белковой природы – бактериоцины и лактаины, которые подавляют рост чувствительных штаммов условно-патогенных бактерий, причем антибактериальные свойства лактаинов зависят от кислотности влагалищной среды и достигают наибольшей активности при низких значениях pH.

Помимо этого лактобациллы производят органические кислоты, биосурфактанты и аргининдеаминазы, что наряду со специфическими рецепторами обеспечивает им способность к адгезии к влагалищному эпителию, агрегации и таким образом – образованию защитных биопленок. Среди лактобактерий, населяющих влагалище, наибольшими способностями к образованию биопленок обладают микроорганизмы комплекса *Lactobacillus acidophilus*. Разные штаммы лактобацилл различаются по своей способности к ауто- и коагрегации с другими микроорганизмами. У *L. acidophilus* максимально выражены свойства к аутоагрегации и крайне низка способность к коагрегации с патогенами. С другой стороны, *L. delbrueckii* обладает способностью к коагрегации с *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Коагрегация между лактобациллами и патогенными клетками не означает риска инфекции, напротив, она создает барьер, препятствующий адгезии патогенов к эпителию, что является одним из важных механизмов противомикробной защиты [10].

Еще один механизм, противодействующий развитию дисбиотических вагинальных нарушений, состоит в выработке лактобактериями соединений, содержащих активные формы кислорода: супероксидный радикал и перекись водорода. Повреждение клеточной стенки транзитных микроорганизмов этими химически реактивными веществами и выделение кислорода препятствуют контаминации влагалища анаэробными бактериями. При этом сами лактобациллы имеют систему антиоксидантных ферментов, защищающих их от повреждения собственными активными формами кислорода. Однако указанный защитный механизм неэффективен в отношении патогенной аэробной микрофлоры и *Candida*. Кроме того, лактобактерии различаются по своей способности к синтезу H_2O_2 . К наиболее активным продуцентам H_2O_2 относятся представители комплекса *L. acidophilus* – *L. crispatus* и *L. jensenii*. Преобладание во влагалище *L. acidophilus*, не являющихся активными производителями H_2O_2 (*L. iners* и *L. gasseri*), ассоциировано с высокой частотой возникновения и рецидивов дисбиотических нарушений влагалища, связанных с анаэробной инфекцией [11, 12]. Качественные особенности некоторых штаммов лактобацилл, например уникального генома *L. iners*, позволяющего им питаться не только гликогеном и выживать в условиях смещенного баланса вагинальной микрофлоры, ослабляют защитные барьеры биопленки и создают условия для развития патогенных микроорганизмов [13, 14].

Причины

Целый ряд внешних по отношению к микрофлоре влагалища факторов может также стать причиной ее дисбаланса. К этим факторам относятся низкая эстрогенная насыщенность тканей, активность сексуальной жизни, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическая и эндокринная патология, антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна, нарушения гигиены. Уменьшение по разным причинам числа лактобактерий во влагалище predisposes к возникновению вагинальной инфекции.

Первым этапом дисбиотических нарушений влагалищного биотопа становится патологическая обсемененность,

при которой в отсутствие клинических симптомов микробиологически обнаруживается повышение уровня транзитных микроорганизмов со снижением содержания лактобактерий. Нарушения в вагинальном биоценозе могут быть обусловлены инфекциями, передаваемыми половым путем, и в этих случаях вагинит классифицируется как специфический. Возбудителями специфических вагинитов становятся *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* и по некоторым классификациям – *Candida*. Другими причинами дисбиотических нарушений во влагалище являются колонизация микроорганизмами, не свойственными нормальной вагинальной микрофлоре, например *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, или избыточный рост, либо повышение вирулентности представителей нормальной влагалищной микрофлоры, таких как *Escherichia coli* [15]. Изменения в составе влагалищной микрофлоры не всегда свидетельствуют о наличии или скором развитии заболевания. Появление симптомов зависит от вирулентности и численности доминирующего микроорганизма [16], а также реакции на них системы врожденного и приобретенного иммунитета хозяина.

Наиболее частыми ВВИ бактериальной этиологии сегодня признаны: 1) бактериальный вагиноз – БВ; 2) кандидозный вульвовагинит; 3) трихомониаз; 4) хламидийный вульвовагинит; 5) аэробный вагинит.

Самым распространенным нарушением микробиоты влагалища, сопровождающимся лейкореей, является БВ – полимикробное состояние, которое характеризуется снижением численности и изменением свойств лактобацилл и почти 1000-кратным увеличением числа других, преимущественно анаэробных, микробов [17]. Среди микроорганизмов, ассоциированных с развитием БВ, 1-е место занимают *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Mobiluncus*. *G. vaginalis* – главный представитель нормальной влагалищной экосистемы у девочек и может присутствовать в вагинальной микрофлоре здоровой взрослой женщины. Инфекционный процесс развивается при значительном увеличении и преобладающем росте *G. vaginalis*, вытесняющей лактобацилллярную микрофлору. В процессе своей жизнедеятельности *G. vaginalis* вырабатывает ряд субстратов, которые проявляют цитотоксическую активность в отношении эпителиальных клеток влагалища [18]. Интенсивный цитолиз приводит к избытку углеводов, расщепление которых в этих условиях идет по пути маслянокислого брожения и образования короткоцепочечных жирных кислот. Это еще больше усиливает деструкцию эпителиальных клеток, зашлачивает среду и одновременно препятствует развитию воспалительной реакции [19, 20]. Подобно лактобациллам, *G. vaginalis* создают свою биопленку, в которой комфортно существуют *L. iners*, вносящие свой вклад в цитотоксический эффект продукцией холестеринзависимого цитолизина, которая в 6 раз увеличивается в условиях недостаточной кислотности [21]. Все это значительно затрудняет терапию инфекции и повышает риск ее персистенции и рецидивов, встречающихся у 25–70% пациенток в течение первых 6 мес после окончания лечения [22–24].

Фактором, повышающим риск рецидивов БВ, считается также бактериальный состав патогенов. Пациентки, у которых обнаруживаются *A. vaginae*, и *G. vaginalis*, имеют 83% риск рецидива БВ, а при моноинфекции *G. vaginalis* – 38% [25, 26]. Та же закономерность отмечается и в отношении микробных ассоциаций в составе биопленки при рецидивирующем БВ: более чем в 90% случаев присутствуют *A. vaginae* и *G. vaginalis* [27].

Распространенность БВ чрезвычайно высока. Так, ежегодно в США регистрируется около 1 млн его новых случаев. Значимость БВ определяется не только высокой заболеваемостью, но и повышением риска акушерских и гинекологических осложнений. У беременных женщин наличие БВ связано с ростом частоты самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, послеродового эндометрита, послеабортного сепсиса [28]. Наконец, связь рецидивирующего БВ со значительным ухудшением качества жизни [29] требует внимания к его диагностике и лечению как самостоятельной проблемы.

Критерии диагностики

Для постановки диагноза БВ рекомендуют использовать диагностические критерии Амсея, Ньюджента и Хей–Айсона.

Согласно критериям Амсея диагноз БВ может быть установлен при наличии у женщины по крайней мере 3 из 4 перечисленных признаков:

1. Специфические однородные, прозрачные, белые или серые вагинальные выделения.
2. pH вагинальных выделений выше 4,5.
3. Положительный аминный тест – появление специфического «рыбного запаха» при добавлении к отделяемому влагалища 10% раствора гидроксида калия.
4. Выявление «ключевых клеток» при микроскопическом исследовании.

Лабораторные критерии БВ, предложенные Ньюджентом, основаны на применении балльной системы оценки трех бактериальных морфотипов, обнаруженных в мазках влагалищного отделяемого, окрашенных по Граму (см. таблицу).

Наиболее удобными в применении и в то же время информативными являются критерии Хей–Айсона, так же, как и критерии Ньюджента, оценивающие результаты микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

- 0-я степень – в мазках обнаруживают только эпителиальные клетки, лактобациллы отсутствуют (обычно в результате проведенной антибактериальной терапии);
- 1-я степень (нормоценоз) – преобладают морфотипы лактобацилл;
- 2-я степень (промежуточный тип) – смешанная микрофлора, лактобациллы в небольшом количестве, обнаруживаются морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*;
- 3-я степень (БВ) – в микрофлоре преобладают морфотипы *Gardnerella* spp. или *Mobiluncus*, ключевые клетки, лактобацилл немного или они отсутствуют;
- 4-я степень (аэробный вагинит) – лактобацилл нет, присутствует аэробная микрофлора.

Характерным для БВ является отсутствие реакций иммунного ответа с развитием воспалительного процесса.

Критерии диагностики БВ по Ньюдженту (R. Nugent и соавт., 1991)

Баллы	Большие грамположительные палочки (морфотипы <i>Lactobacillus</i> spp.)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотипы <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> spp.)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотип <i>Mobiluncus</i>)
0	Более 30	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5–30	1	1–4
2	1–4	1–4	5–30 и более
3	1	5–30	
4	Нет морфотипов	Более 30	

Число баллов в диапазоне 0–3 соответствует нормоценозу, 4–6 баллов – промежуточному состоянию микрофлоры, 7 баллов и более – БВ.

Это отражается на отсутствии микроскопических признаков воспаления и отличает БВ от других видов ВВИ, которые в симптомной форме всегда сопровождаются вагинитом, в том числе от второго по распространенности инфекционного заболевания влагалища – вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Кандидоз представляет обширную группу поражений покровных тканей организма, связанных с избыточным ростом грибов рода *Candida*. Варианты кандидоза классифицируются по локализации, а также степени поражения – ВВК относится к поверхностным кандидозам, отличающимся более благоприятным течением по сравнению с инвазивной кандидозной инфекцией [30, 31]. Выделяют неосложненный ВВК – эпизоды легкого или умеренной тяжести вагинита, вызванные *C. albicans*, повторяющиеся не чаще, чем 3 раза в год, у лиц с нормальным иммунным статусом. Тяжелые вагиниты, наличие не-*albicans* инфекции, рецидивирующий ВВК (РВВК) и возникновение заболевания у лиц с нарушенным иммунитетом объединяют в понятие «осложненный ВВК».

В большинстве случаев при ВВК идентифицируется один вид грибов, и только у 2–5% женщин как с осложненным, так и неосложненным типом заболевания в вагинальной культуре обнаруживаются 2 вида кандид и более [32]. В США, Европе, Австралии и России наиболее часто определяется *C. albicans* (76–89%), далее следует *Candida glabrata* (7–16%) [32], а общая доля не-*albicans* видов, связанных с ВВК, колеблется в пределах от 11 до 24%. Более высокая доля не-*albicans* видов характеризует женщин с РВВК – от 32 до 40% [32]. Однако колонии одного и того же вида грибов неоднородны: фенотипические переключения способствуют формированию множества разновидностей, отличающихся по свойствам, в том числе имеющих разную вирулентность [33], которая может определять частоту клинических рецидивов инфекции.

Факторами высокого риска ВВК и РВВК становятся состояния, при которых создаются условия, благоприятствующие жизнедеятельности и размножению *Candida*. К ним относятся: 1) применение антибиотиков; 2) неконтролируемый диабет; 3) изменения гормонального гомеостаза; 4) генетическая предрасположенность (J.Sobel, 2007) [34].

Антибиотики нарушают равновесие бактериальной микрофлоры во влагалище и желудочно-кишечном тракте, способствуя тем самым избыточному росту *Candida*. После применения антибиотиков повышение вагинальной колонизации грибами рода *Candida*, особенно *C. albicans*, увеличивается на 10–30%, и ВВК возникает в 28–33% случаев [34].

Чувствительность к *Candida*-инфекции тесно взаимосвязана с эстрогенной чувствительностью, и ВВК часто ассоциирован с теми периодами жизни, которые проходят под знаком эстрогенных влияний, т.е. репродуктивными годами и беременностью [34]. Вероятно, именно этот факт мешает экстраполировать данные, полученные *in vitro* на модели реконструированной эпителиальной ткани влагалища, в реальную клиническую практику [35, 36]. Обилие питательных субстратов на фоне гиперэстрогенных состояний, обуславливающих активную пролиферацию влагалищного эпителия с накоплением гликогена, становится хорошей платформой для развития грибковой инфекции, и аналогичная ситуация возникает на фоне гипергликемии как при нарушениях углеводного обмена, так и высокоуглеводной диете. Вместе с тем разные заболевания и состояния, связанные с нарушением обмена веществ или изменением гормонального статуса, всегда сопровождаются перестройкой иммунной системы. Иммунный ответ макроорганизма – ключевой элемент патогенеза ВВК [37], поэтому измененный иммунный статус даже при физиологических состояниях, таких как беременность, дает основание считать возникший ВВК осложненным.

Беременные женщины представляют особо уязвимый контингент по развитию ВВИ, а распространенность ВВК у беременных превышает таковую у небеременных в 2–4 раза [38].

Генетическая предрасположенность к кандидозу рассматривается с разных позиций, в том числе с точки зрения адгезивных способностей инфекта. Подобно другим микроорганизмам, *Candida* способны к образованию биопленок, защищающих их от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. В биопленку, формируемую *Candida*, включаются углеводы и протеины, она быстро образуется на поверхностях катетеров Фолея, внутриматочных спиралей, влагалищных контрацептивов длительного применения (в том числе гормональных) и защищает изоляты *Candida* от действия антимикотиков. Длительное нахождение этих, по сути, «инородных тел» способствует их быстрой колонизации патогенами и превращает их в резервуар возбудителей генитальной инфекции. В дополнение к этому эстрогены, содержащиеся в контрацептивных кольце, способствуют трансформации *Candida* в гифы и определяют более частое возникновение ВВК даже по сравнению с частотой заболевания при приеме оральных форм гормональных контрацептивов [39]. Однако для формирования биопленки наличие инородного тела не обязательно – они легко образуются и на поверхностях слизистых оболочек, создавая условия для сохранения грибковой инфекции [40]. Примерно в 20–34% случаев РВВК биопленки являются полимикробными и кроме *Candida* содержат такие патогенные микроорганизмы, как *Streptococcus agalactiae* или *G. vaginalis* [41], что требует изменения клинического диагноза (варианты микстинфекции) и подбора многоцелевой терапии.

Диагностика ВВК базируется на микроскопии влагалищного мазка, причем при обработке его 10% гидроксидом калия идентификация дрожжевых клеток облегчается [34]. Измерение pH рекомендуется для исключения других инфекций, таких как БВ и трихомониаз, характеризующихся pH > 4,5 (высоким), тогда как при ВВК pH сохраняется в нормальных пределах от 4,0 до 4,5. Культуральный метод считается наиболее точным и назначается при негативных результатах микроскопии у пациенток с типичными жалобами или при подозрении на не-*albicans* ВВК. Существенной разницы между средами для выращивания культуры ВВК нет [34]. Определение антигена, серологические тесты и диагностика при помощи полимеразной цепной реакции в клинической практике не применяются [34].

Третья по частоте инфекция, связанная с патологическими выделениями из половых путей, – трихомониаз, вызываемая облигатным урогенитальным патогеном *T. vaginalis*, – в нашей стране выявляется значительно реже, чем в странах Европы и Северной Америки, которые характеризуются сходным профилем распространенности других ВВИ. Одной из причин этого феномена следует признать недостатки диагностики: в нашей рутинной клинической практике чаще всего отсутствует возможность немедленной микроскопии влажного влагалищного мазка. Другой причиной серьезных проблем лабораторной диагностики трихомониаза становится выраженный полиморфизм трихомонад. Клиницист сталкивается с трудностями постановки диагноза, когда врач-лаборант обнаруживает в исследуемом материале атипичные формы трихомонад либо при хроническом воспалительном процессе и частых рецидивах вагинита трихомонады не устанавливаются, поскольку находятся в измененной форме. Разрешить эту проблему помогает оптимизация диагностики. Так, просматривание не 3–5, а 10 полей зрения и более увеличивает процент выявления трихомонад с 22,5 до 62,5%, а культуральный метод исследования с применением обогащенной среды Тераса позволяет повысить качество диагностики до 91,8% [42]. В случаях, когда адекватная диагно-

стика недоступна, подозрение на трихомониаз у пациентки с вагинитом может стать достаточным основанием для проведения эмпирической терапии метронидазолом.

Лекарственная терапия

Современная этиотропная лекарственная терапия нарушений вагинального микробиома в зависимости от типа инфекционного процесса включает следующие антимикробные и антисептические средства:

- БВ: метронидазол, клиндамицин, повидон-йод, деквалиния хлорид, хлоргексидин.
- Кандидозный вульвовагинит: местные препараты – клотримазол, миконазол, бупроконазол, тиокконазол, терконазол, итраконазол, нистатин, леворин, нагмицин, амфотерицин В, борная кислота и пероральное применение – флуконазол.
- Трихомониаз – метронидазол, тинидазол.

При наличии широких возможностей антибиотической терапии одной из масштабных мировых проблем современной медицины в последние годы стала проблема микробной резистентности к имеющемуся арсеналу лекарственных препаратов. Одной из ключевых причин возникновения антибиотикорезистентных суперштаммов микроорганизмов признана нерациональная антибиотикотерапия [43, 44]. Последствием бесконтрольного и часто необоснованного применения антибиотиков становится подавление индигенной микрофлоры с развитием нарушений микробиоценоза в разных биотопах организма, в том числе и влагалищном. В рамках гинекологической патологии это отражается во все более частом рецидивировании ВВИ и повышении в структуре доли вульвовагинитов, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами.

Так, высокая частота рецидивов кандидозной инфекции также отчасти объясняется постепенной потерей чувствительности *Candida* ко многим современным противогрибковым средствам. Крупное исследование 593 дрожжевых изолятов показало, что резистентность к флуконазолу и флуцитозину в целом развивается нечасто (3,7% и 3% соответственно), но она значительно больше характерна для изолятов, взятых у женщин с РВВК [32]. Среди разных видов наибольшей устойчивостью к флуконазолу отличаются *C. glabrata* (15,2% резистентность и 51,8% дозозависимая чувствительность) и *Candida krusei* (41,7% резистентность и 50% дозозависимая чувствительность). Резистентность к итраконазолу наблюда-

лась у *C. glabrata* (74,1%), *C. krusei* (58,3%), *Saccharomyces cerevisiae* (55,6%), *Candida parapsilosis* (3,4%). Эти результаты позволяют рекомендовать применение эмпирической терапии азоловыми антимикотиками при неосложненном ВВК, а при РВВК – устанавливать вид *Candida*, вызвавшей вагинит [32].

Значительной является и частота рецидивов БВ: через 1 мес после лечения рецидив наблюдается у 11–29%, через 3 мес – у 30% и через год – более чем у 50% пациенток. Такая высокая частота рецидивов БВ отчасти объясняется тем, что лишь в 48% случаев после антимикробной терапии влагалище колонизируется штаммами лактобактерий, продуцирующими H_2O_2 , которые создают неблагоприятные условия для существования анаэробной флоры [45]. Значит, если после те-

рапии доминируют *L. crispatus* и/или *L. jensenii*, рецидивы БВ не наблюдаются, а колонизация влагалища *L. iners* или другими штаммами лактобацилл ассоциирована с высокой частотой рецидивов БВ [46]. Поскольку состав лактобацилл у каждой женщины сугубо индивидуален, а пришельцы извне могут только помочь собственным бактериям, но не создать новую био пленку, оптимальный способ лечения БВ не должен по крайней мере наносить ущерб этим микроорганизмам.

Разумеется, в мире не прекращаются исследования новых путей лечения ВВИ. Например, создана анти-*albicans* вакцина, применение которой в эксперименте уменьшает число колоний и улучшает выживаемость как у иммунокомпетентных мышей, так и животных с ослабленным иммунным отве-

том [47, 48]. Однако клинические исследования применения новых препаратов еще не проведены, и сегодня мы используем в клинической практике все те же хорошо знакомые лекарственные средства, а вопрос рационального применения заключается в правильном выборе антимикробного препарата.

Необходимость дифференцированного подхода к лечению вагинальных инфекций нашла свое отражение в международных рекомендациях. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям по лечению ВВИ терапия антимикробными препаратами назначается лишь при наличии клинических проявлений инфекционного воспалительного процесса во влагалище. Лабораторное обнаружение признаков вагинита и БВ в отсутствие симптомов не может считаться показанием для медикаментозного лечения. Исключение составляют пациентки с отягощенным акушерским анамнезом (невынашивание беременности, преждевременные роды) и необходимостью санации влагалища перед хирургической терапией. В этих ситуациях лечение назначается на основании результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого [49, 50].

Препараты комбинированного действия

Поскольку БВ и ВВК существуют в 55,4–59,6% случаев [51], комплексные средства терапии ВВИ представляют особый интерес в клинической практике. К таким препаратам относятся Нео-Пенотран® и Нео-Пенотран® Форте, в состав которых входят микронизированный метронидазол, включенный в стандарты терапии БВ и трихомониаза [49], и микронизированный миконазола нитрат, обладающий антимикотической активностью. Эффективность обоих компонентов и их комплекса имеет хорошую доказательную базу [52]. Нео-Пенотран® и Нео-Пенотран® Форте отличаются дозой и режимом приема. Доза активных компонентов препарата Нео-Пенотран® в одном суппозитории меньше, чем в суппозитории Нео-Пенотран® Форте, но он применяется 2 раза в сутки, поэтому суточная доза оказывается выше. В то же время удобство однократного применения препарата в течение дня определяет преимущества Нео-Пенотран® Форте. Таким образом, выбор между двумя формами Нео-Пенотран® зависит от выраженности инфекции и ее склонности к рецидивам.

В случаях вагинитов, возникающих при участии *C. albicans*, целесообразно использование Нео-Пенотран® Форте Л, в состав которого входит лидокаин. Обезболивание при симптомных вагинитах, особенно ВВК, очень актуально, но средств, содержащих анальгетические компоненты, практически нет. Введение глюкокортикостероидов заметно облегчает тяжесть симптомов, но супрессивное воздействие их на местный иммунитет [53] чревато неблагоприятными последствиями, в частности повышением риска вирусной инфекции со всеми возможными ее исходами. Выбор иммуносупрессивных средств не показан и при БВ, поскольку это заболевание и без того сопровождается снижением воспалительной реакции. Именно поэтому Нео-Пенотран® Форте Л становится практически безальтернативным методом терапии сочетания БВ и ВВК.

Новое средство в арсенале практикующих врачей представляет собой Гайномакс, компонентами которого являются тинидазол, активный в отношении анаэробов и простейших, и антигрибковый компонент тиоконазол. Два режима применения Гайномакса – в течение недели при использовании препарата 1 раз в сутки и в течение 3 дней при двукратном приеме – имеют одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность, а также, что очень важно, в несколько раз снижают частоту рецидивов дисбиотического процесса [54]. Еще один значимый фактор успеха терапии препаратами семейства Нео-Пенотран® и лекарственным средством Гайномакс –

устойчивость к их компонентам лактобацилл, что позволяет надеяться на восстановление нормальной влагалищной микробиоты после элиминации возбудителей ВВИ.

Заключение

Несмотря на определенные сложности в проведении антимикробной терапии, в настоящее время топическое лечение ВВИ становится вполне преодолимой проблемой. Ключевым моментом в достижении стойкого эффекта терапии остается разумный индивидуальный подбор лечебного метода в зависимости от исходного статуса здоровья пациентки и микробиологической картины заболевания.

Литература/References

- Ley RE, Lozupone C, Hamady M et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol* 2008; 6: 776–88.
- Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118 (5): 533–49.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449 (7164): 804–10.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–7.
- Shi Y, Chen L, Tong J, Xu C. Preliminary characterization of vaginal microbiota in healthy Chinese women using cultivation-independent methods. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 525–32.
- Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11–8.
- Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome* 2014; 4 (2): 23.
- Azad MB, Konya T, Maughan H et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385–94.
- Ronnqvist PD, Forsgren-Brusk UB, Grahn-Hakansson EE. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 726–35.
- Zakaria Gomaa E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol* 2013; 59: 425–36.
- Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 11–8.
- Castro J, Henriques A, Machado A et al. Reciprocal interference between *Lactobacillus* spp. and *Gardnerella vaginalis* on initial adherence to epithelial cells. *Int J Med Sci* 2013; 10 (9): 1193–8.
- Macklaim JM, Gloor GB, Anucam KC et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: at the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (1): 4688–95.
- Zozaya-Hinchliffe V, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1812–9.
- Lamont R, Sobel J, Akins R, Hassan S et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118 (5): 533–49.
- Fredricks DN. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe* 2011; 17 (4): 191–5.
- Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз. Акушерство и гинекология. 2005; 6: 13–6. / Ankirskaja A.E. Bakterial'nyi vaginoz. Akusherstvo i ginekologija. 2005; 6: 13–6. [in Russian]
- Gelber SE, Aquilar JL, Lewis KLT, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol* 2008; 190: 3896–903.
- Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M et al. Butyric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiotic treatment approach for inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol* 2010; 59 (2): 141–3.
- Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65: 190–5.
- Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol* 2010; 193: 1034–41.

22. Усова М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. / Usova M.A. Kliniko-diagnosticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i terapiia bakterial'nogo vaginoza u zhenshchin v rannie sroki beremennosti. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Samara, 2010. [in Russian]
23. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22 (2): 120.
24. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (2): 120.
25. Devillard E, Burton JP, Reid G. Complexity of vaginal microflora as analyzed by PCR denaturing gradient gel electrophoresis in a patient with recurrent bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13: 25–31.
26. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL et al. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Intern Med* 2008; 149: 20–8.
27. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 97–106.
28. Donders G, van Calsteren K, Bellen G et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116 (10): 1315–24.
29. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e74378.
30. Schaller M, Weindl G. Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia for the study of host-pathogen interactions. *Methods Mol Biol* 2009; 470: 327–45.
31. Schaller M, Zakikhany K, Naglik JR et al. Models of oral and vaginal candidiasis based on in vitro reconstituted human epithelia. *Nat Protoc* 2006; 1: 2767–73.
32. Richter SS, Galask RP, Messer SA et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2155–62.
33. Srikantha T, Daniels KJ, Wu W et al. Dark brown is the more virulent of the switch phenotypes of *Candida glabrata*. *Microbiology* 2008; 154: 3309–18.
34. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961–71.
35. Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses* 2005; 48: 365–77.
36. Schaller M, Korting HC, Borelli C et al. *Candida albicans*-secreted aspartic proteinases modify the epithelial cytokine response in an in vitro model of vaginal candidiasis. *Infect Immun* 2005; 73: 2758–65.
37. Richardson M, Rautema R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci* 2009; 14: 4363–75.
38. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009; 55 (3): 255–6.
39. Oddsson K, Leifels-Fischer B, De Melo NR et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71 (3): 176–82.
40. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1379–81.
41. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282 (5): 515–9.
42. Морева Ж.Г., Сащенко В.П., Васильев М.М. К вопросу о значении атипичных форм трихомонад, выделенных у женщин с гинекологической патологией. Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»: 229–30. / Moreva Zh.G., Sashchenko V.P., Vasil'ev M.M. K voprosu o znachenii atipichnykh form trikhomonad, vydelennykh u zhenshchin s ginekologicheskoi patologiei. Sbornik tezisov Vserossiiskogo kongressa «Ambulatorno-poliklinicheskaia praktika – novye gorizonty»: 229–30. [in Russian]
43. Turner PJ. Extended-spectrum b-lactamases. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 4): S273–S275.
44. Wax RG, Lewis K, Salyers AA, Taber H. *Bacterial Resistance to Antimicrobials* (2nd ed.). NW. Taylor & Francis Group: CRC Press, 2008.
45. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JI et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 197–202.
46. Wertz J, Isaacs-Cosgrove N, Holzman C, Marsh TL. Temporal Shifts in Microbial Communities in Nonpregnant African-American Women with and without Bacterial Vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008; 2008: 181–253.
47. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avanesian V et al. Efficacy of the anti-*Candida* rAls3p-N or rAls1p-N vaccines against disseminated and mucosal candidiasis. *J Infect Dis* 2006; 194: 256–60.
48. Spellberg BJ, Ibrahim AS, Avanesian V et al. The anti-*Candida albicans* vaccine composed of the recombinant N terminus of Als1p reduces fungal burden and improves survival in both immunocompetent and immunocompromised mice. *Infect Immun* 2005; 73: 6191–3.
49. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge 2011. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (8): 421–9.
50. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-12): 1–110.
51. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
52. Brown JM, Hess KL, Brown S et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (4): 773–80.
53. Kirjavainen P, Pautler S, Baroja ML et al. Aberrant vaginal microbiota and IL-12 skewed cytokine production by antigen-presenting cells are characteristic of women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 16 (1): 29–36.
54. Cagayan S, Bravo SL, Fallarme A. Randomized, single-blind, one center trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3 day versus 7 day treatment of Gynomax in vaginitis treatment. Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility. Beijing, China, 2009. p. 12–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НОКЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smith@list.ru

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НОКЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Капительный Виталий Александрович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НОКЦ женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

О том, что очень важно

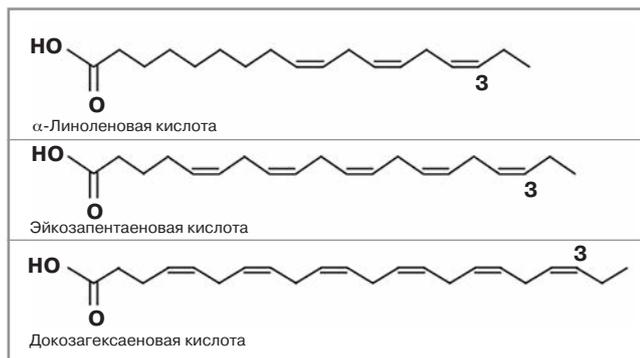
Something that is very important

В числе важнейших условий, определяющих здоровье будущей матери, течение беременности, внутриутробное развитие плода и здоровье новорожденного, – правильное и сбалансированное питание женщины в период беременности. Недостаток основных пищевых веществ и энергии проявляется низкой массой детей при рождении, а дефицит некоторых микронутриентов способен привести к возникновению аномалий развития плода.

Именно поэтому о том, как нужно питаться и как важно делать это правильно, врачи акушеры-гинекологи должны обязательно рассказывать своим пациенткам, детально консультируя их.

Значимость омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Исключительно важную роль в формировании практически всех органов и систем новорожденного играют омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), относящиеся к эссенциальным или незаменимым жирным кислотам, не синтезирующимся в организме человека [1, 3, 4].



Структура наиболее значимых ПНЖК

ПНЖК – класс длинноцепочечных кислот, незаменимых для реализации биохимических процессов организма. Термин «омега-3» означает, что эти ПНЖК имеют первую двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции (табл. 1).

Наиболее значимые омега-3 ПНЖК:

- α-линоленовая;
- эйкозапентаеновая;
- докозагексаеновая (ДПК).

Факты

- 80% – дефицит потребления омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России, по данным ФГБНУ «НИИ питания».
- Менее 1% женщин используют омега-3 ПНЖК во время беременности.

Потребности

Омега-3 ПНЖК должны поступать в организм извне ежедневно, в достаточном количестве и сбалансированном составе. У беременных потребность в микронутриентах, в том числе и омега-3 ПНЖК, на 5% выше, чем у небеременных женщин того же возраста, что связано с необходимостью обеспечения омега-3 ПНЖК не только собственного организма, но и организма ребенка.

Таблица 1. Сравнительная характеристика свойств насыщенных жирных кислот и омега-3 ПНЖК [2]

Биологическая функция	Насыщенные жирные кислоты	ПНЖК
Синтез в организме	Возможен	Невозможен
Склонность к перекисному окислению	Невысокая	Высокая
Текучесть цитомембран	Снижение	Повышение
Содержание холестерина в крови	Отсутствие эффекта или повышение	Снижение
Свертываемость крови	Повышение	Снижение
Перистальтика	Отсутствие эффекта или снижение	Повышение

Возможности и эффекты омега-3 ПНЖК [4]

- Способствуют нормализации липидного профиля и замедлению атеросклеротического поражения сосудов.
- Предотвращают тромбообразование, профилаксируя тем самым развитие ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения.
- Восстанавливают эластичность и тонус сосудов, снижают уровень артериального давления.
- Оказывают противовоспалительное действие (облегчают течение бронхиальной астмы, экземы, псориаза, артрита, ревматизма и др.).
- Облегчают течение мигрени (уменьшают выраженность болевого синдрома).
- Предотвращают патологию беременности (фетоплацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия и аритмия беременных, избыточная прибавка массы тела и др.) и послеродовую депрессию.
- Обогащают состав грудного молока по омега-3 ПНЖК, способствуют нормальному развитию головного мозга и зрительного анализатора у новорожденного ребенка (табл. 2).
- Предупреждают онкологические заболевания.

Таблица 2. Критические периоды развития новорожденного и роль омега-3 ПНЖК [4]

Период	Проблема	Возможность ПНЖК
10–17-й дни	Половой криз – воспаление из-за избытка простагландинов	Противовоспалительное действие
1–31-й дни	Желтуха новорожденных, связанная с замедлением распада билирубина. В тяжелых случаях может приводить к билирубиновой энцефалопатии	Нейротрофическая поддержка мозга
1–31-й дни	Избыточная потеря массы тела	Нормализация липидного профиля

Молекулярные механизмы воздействия ДГК на системы «беременная–плацента–плод» и «кормящая мать–новорожденный» [1].

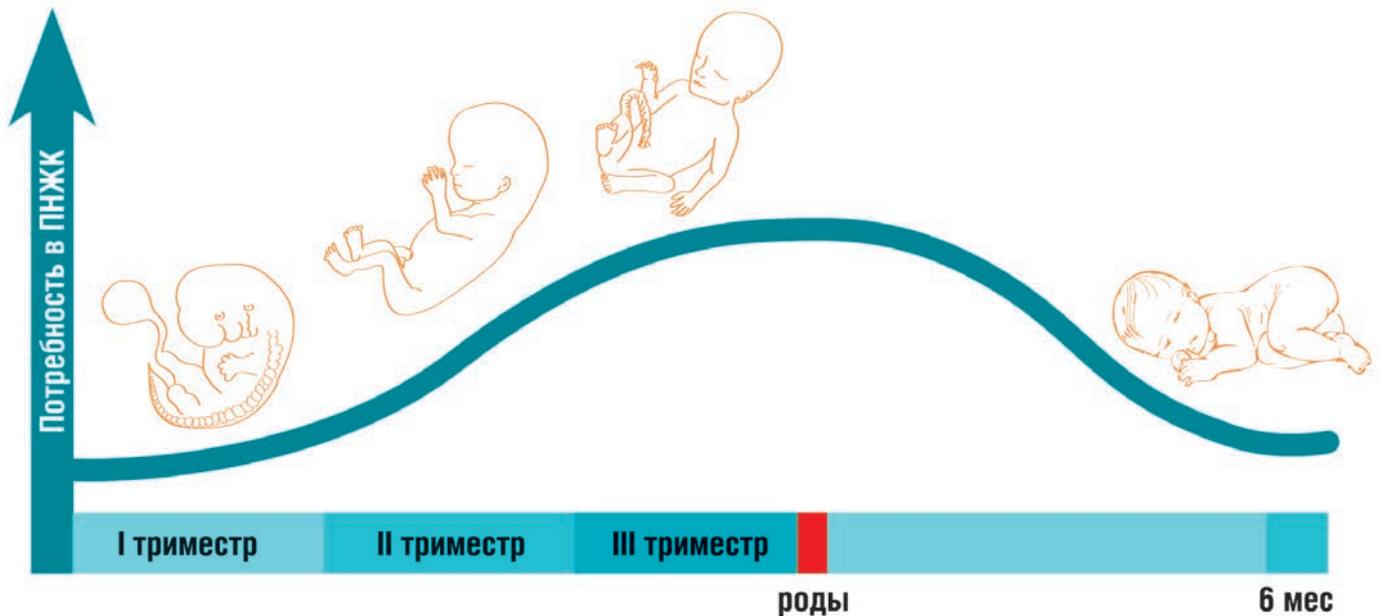


Во время беременности омега-3 ПНЖК переносятся в кровь плода через плаценту, причем максимальная потребность в омега-3 ПНЖК – во время фетального развития и после родов, пока не закончится биохимическое развитие сетчатки и мозга.

Особенно высока потребность в омега-3 ПНЖК в организме беременной женщины в III триместре беременности – периоде, в течение которого происходит быстрый рост мозга зародыша [1, 3–5].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2003 г.) в период беременности и лактации женщине необходим ежедневный прием как минимум 300 мг ДГК.

Периоды развития мозга плода и новорожденного. Потребность в ПНЖК [4].



Таким образом, для беременной женщины с нормально протекающей беременностью очень важно обеспечить прием омега-3 ПНЖК в достаточном количестве и сбалансированном составе.

Эту проблему можно решить при включении в рацион беременных и кормящих женщин биологически активных добавок с высоким содержанием омега-3 ПНЖК, например Мульти-табс® Перинатал Омега-3, что способствует достижению оптимального уровня ПНЖК в организме матери и будущего малыша.

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 ПНЖК и когнитивное развитие детей. Практическая медицина. 2011; 5. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Omega-3 PNZhK i kognitivnoe razvitiye detei. Prakticheskaja meditsina. 2011; 5. [in Russian]
2. Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А.Тутельян, И.Я.Конь. М.: Медицинское информационное агентство, 2004; с. 659. / Rukovodstvo po detskomu pitaniyu. Pod red. V.A.Tutel'yan, I.Ya.Kon'. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004; s. 659. [in Russian]
3. Сидельникова В.М. Применение омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности. РМЖ. 2008; 6. / Sidel'nikova V.M. Primenenie omega-3 PNZhK dlia profilaktiki i kompleksnogo lecheniia trombofilicheskikh narushenii pri beremennosti. RMZh. 2008; 6. [in Russian]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т. и др. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Публикация в рамках реализации национального проекта «Здоровье». М., 2009. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sukhikh G.T. i dr. Rolii razlichnykh form omega-3 PNZhK v akusherstve i neonatologii. Publikatsiia v ramkakh realizatsii natsional'nogo proekta «Zdorov'e». M., 2009. [in Russian]
5. Catalan J, Moriguchi T, Slotnick B et al. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. Behav Neurosci 2002; 116 (6): 1022–31.

