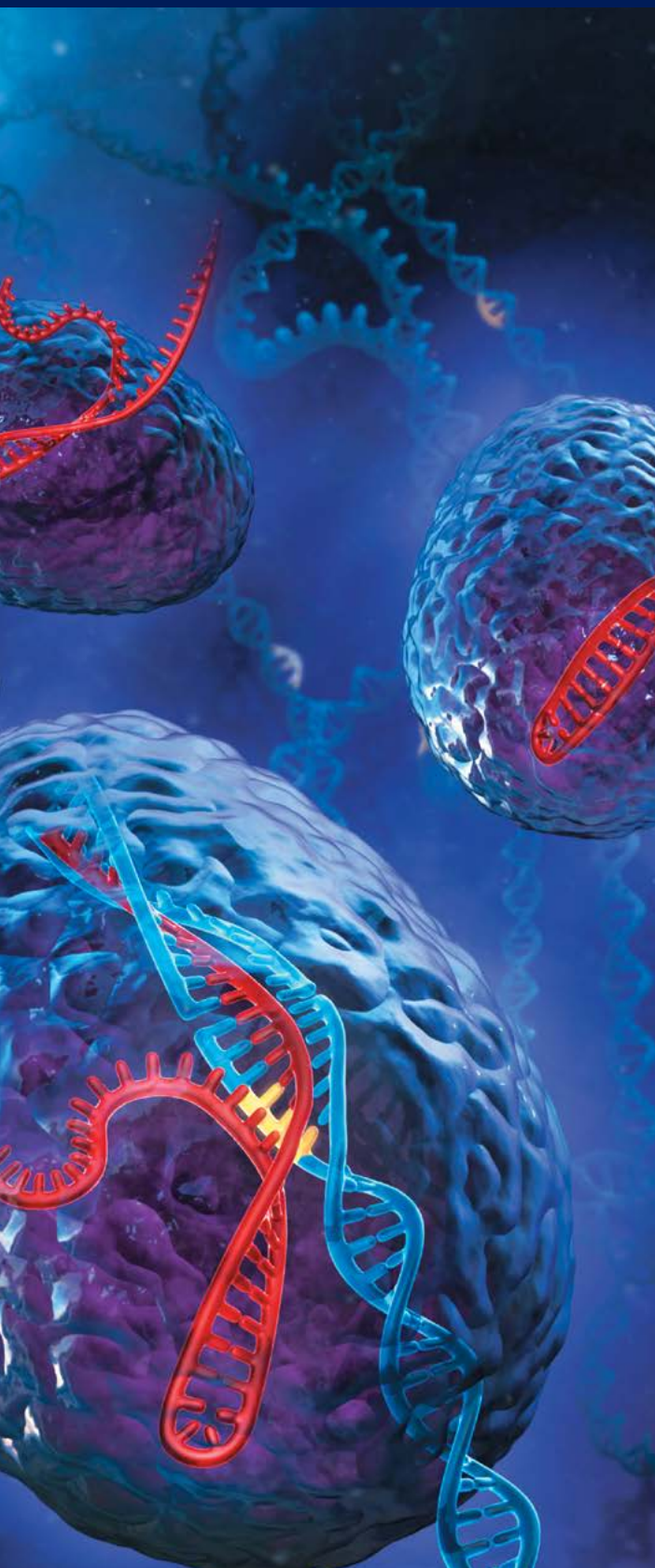


CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №7, 2021

VOL. 23, No. 7, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Женское и мужское здоровье

Women's and men's health

Репродуктивная функция у лиц,
излеченных от онкологических заболеваний



Дети, родившиеся благодаря
вспомогательным технологиям



Хроническая болезнь почек:
риски для матери и плода



Диффузная форма аденомиоза III–IV стадии:
оперативное лечение



Сексуальная дисфункция: методы коррекции



Внелегочный туберкулез
во время пандемии COVID-19



Лечение острого цистита у женщин
с бактериальным вагинозом



Применение тулиевого лазера в лечении
гиперплазии предстательной железы

CONSILIUM
MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №7

Коган Михаил Иосифович,

д.м.н., профессор,
Ростовский государственный
медицинский университет,
Ростов-на-Дону, Россия

Лоран Олег Борисович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

Кривобородов Григорий Георгиевич,

д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Подзолкова Наталия Михайловна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Кузнецова Ирина Всеволодовна,

д.м.н., профессор,
Высшая медицинская школа,
Москва, Россия

Прилепская Вера Николаевна,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературный редактор-корректор:

Марина Витвицкая

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 7, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov First Moscow
State Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 7

Mikhail I. Kogan,

M.D., Ph.D., Professor,
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia

Grigori G. Krivoborodov,

M.D., Ph.D., Professor,
Pirogov Russian National Research
Medical University,
Moscow, Russia

Irina V. Kuznetsova,

M.D., Ph.D., Professor,
Higher Medical School,
Moscow, Russia

Oleg B. Loran,

M.D., Ph.D., Professor,
Academician of the Russian Academy
of Sciences, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
Moscow, Russia

Nataliya M. Podzolkova,

M.D., Ph.D., Professor,
Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
Moscow, Russia

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Lazareva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science editors:
Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary Editor-proofreader:
Marina Vitvitskaya

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PTHYSIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Репродуктивная функция у лиц, излеченных от онкологических заболеваний Т.Ф. Гавриленко, Т.Т. Валиев, С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев	533
	ОБЗОР
Дети, родившиеся благодаря вспомогательным технологиям: фокус на репродуктивное здоровье родителей Д.А. Киншт, М.К. Соболева	539
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Редкий случай сложности ультразвуковой диагностики эктопической беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай В.В. Хасанова, И.И. Кукарская, Т.П. Шевлюкова, Т.В. Леголова, Е.Ю. Кукарская	544
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Эктопическая беременность как осложнение после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай М.А. Киёк	548
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Опыт органосохраняющего оперативного лечения женщин с диффузной формой аденомиоза III–IV стадии А.А. Горпенко, В.Д. Чупрынин, А.В. Асатурова, Т.Ю. Смольнова, Н.А. Буралкина	552
	ОБЗОР
Хроническая болезнь почек: риски для матери и плода (обзор литературы) А.Д. Купина, Ю.А. Петров	558
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Особенности гестации, родов и состояние здоровья новорожденных у первобеременных с хронической артериальной гипертензией Ю.А. Петров, И.В. Подгорный, Ю.Ю. Чеботарева, Г.И. Подгорный	563
	ОБЗОР
Использование лубрикантов для коррекции сексуальной дисфункции у женщин Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова, М.А. Звычайный	566
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом К.П. Тевлин, Б.В. Ханалиев, Д.К. Тевлин	571
	ОБЗОР
Актуальные аспекты применения тулиевого лазера как перспективного метода в лечении гиперплазии предстательной железы А.А. Ширяев, А.В. Говоров, А.О. Васильев, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарёв	579
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения Е.В. Кульчавеня	585
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Профилактика посткоитального цистита: роль D-маннозы. Клинический случай А.Ю. Цуканов	590
	НОВОСТИ
Ожирение: проблемы и решения. Возможности лекарственной терапии	594

Contents

REVIEW

Reproductive function in persons who have been cured of cancer

Tatiana F. Gavrilenko, Timur T. Valiev, Svetlana B. Polikarpova, Valerii E. Ponomarev

533

ORIGINAL ARTICLE

Children born with assisted technology: a focus on parents' reproductive health

Daria A. Kinsht, Mariia K. Soboleva

539

CASE REPORT

Rare case of difficulty in ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy after assisted reproductive technologies. Case report

Valentina V. Khasanova, Irina I. Kukarskaya, Tatyana P. Shevlyakova, Tatyana V. Legalova, Ekaterina Yu. Kukarskaya

544

CASE REPORT

Ectopic pregnancy as a complication after assisted reproductive techniques. Case report

Marina A. Kiyok

548

ORIGINAL ARTICLE

Experience of uterus-sparing surgical treatment in diffuse (stages III–IV) adenomyosis

Anton A. Gorpenko, Vladimir D. Chuprinin, Aleksandra V. Asaturova, Tatyana Yu. Smolnova, Natalia A. Buralkina

552

REVIEW

Chronic kidney disease: risks to mother and fetus (literature review)

Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov

558

ORIGINAL ARTICLE

Features of gestation, childbirth and the state of health of newborns in pre-pregnant women with chronic arterial hypertension

Yuri A. Petrov, Igor V. Podgorny, Yulia Yu. Chebotaryova, Georgii I. Podgorny

563

REVIEW

Use of lubricants to correct sexual dysfunction in women

Tatyana A. Oboskalova, Anna V. Vorontsova, Maksim A. Zvy chaynyy

566

ORIGINAL ARTICLE

Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis

Konstantin P. Tevlin, Benjamin V. Khanaliev, Daniil K. Tevlin

571

REVIEW

Actual aspects of the use of thulium laser as a promising method in the treatment of prostatic hyperplasia

Arseniy A. Shiryaev, Alexander V. Govorov, Aleksandr O. Vasilyev, Konstantin B. Kolontarev, Dmitriy Yu. Pushkar

579

ORIGINAL ARTICLE

Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course

Ekaterina V. Kulchavenia

585

CASE REPORT

Prevention of post coital cystitis: the role of D-mannose. Case report

Anton Iu. Tsukanov

590

NEWS

Obesity: problems and solutions. Possibilities of drug therapy

594

Репродуктивная функция у лиц, излеченных от онкологических заболеваний

Т.Ф. Гавриленко^{✉1}, Т.Т. Валиев^{1,2}, С.Б. Поликарпова², В.Е. Пономарев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Современные программы терапии онкологических заболеваний позволяют вылечить все большее число пациентов, в связи с чем качество их последующей жизни представляет собой важную задачу клинической онкологии. Способность реализовать репродуктивный потенциал является одним из главных критериев качества жизни. Тем не менее химиолучевая терапия, используемая в лечении злокачественных опухолей, способна вызвать временное или стойкое бесплодие. В настоящее время существуют способы защиты репродуктивной системы от химиолучевого лечения (прием препаратов этинилэстрадиола, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) или заготовка семенной жидкости/ооцитов, методы криоконсервации ткани яичника. Однако низкая информированность врачей о современных репродуктивных технологиях при лечении лиц от онкологических заболеваний ведет к тому, что данные методы применяются недостаточно активно. В статье представлены основные химиопрепараты, используемые в лечении злокачественных опухолей, способные вызвать нарушение репродуктивной функции; обозначены их патологические эффекты на ооциты и сперматозоиды; определены методы защиты репродуктивной функции у лиц, получающих химиолучевое лечение и завершивших противоопухолевую терапию.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, репродуктивная функция

Для цитирования: Гавриленко Т.Ф., Валиев Т.Т., Поликарпова С.Б., Пономарев В.Е. Репродуктивная функция у лиц, излеченных от онкологических заболеваний. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 533–538. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200843

REVIEW

Reproductive function in persons who have been cured of cancer

Tatiana F. Gavrilenko^{✉1}, Timur T. Valiev^{1,2}, Svetlana B. Polikarpova², Valerii E. Ponomarev²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Modern cancer therapy programs allow an increasing number of patients to be cured, and therefore the quality of their subsequent life is an important task of clinical oncology. The ability to realize reproductive potential is one of the main criteria for the quality of life. Nevertheless, chemoradiation therapy used in the treatment of malignant tumors can cause temporary or permanent infertility. Currently, there are options to protect the reproductive system from chemoradiation treatment (administration of ethinylestradiol drugs, gonadotropin-releasing hormone agonists) or harvesting seminal fluid/oocytes, and cryopreservation of ovarian tissue. However, the low awareness of doctors about modern reproductive technologies in the treatment of persons cured from cancer leads to the fact that these methods are not used actively enough. The article presents the main chemotherapy drugs used in the treatment of malignant tumors that can cause an impairment of reproductive function; describes their pathological effects on oocytes and spermatozoa; provides methods of protecting the reproductive function in persons who take chemoradiation therapy or have completed antitumor therapy.

Key words: chemoradiation therapy, reproductive function

For citation: Gavrilenko TF, Valiev TT, Polikarpova SB, Ponomarev VE. Reproductive function in persons who have been cured of cancer. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 533–538. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200843

Успехи современной онкологии позволяют получить высокие показатели многолетней общей выживаемости у подавляющего числа больных. При ряде нозологи-

ческих форм выживаемость и выздоровление превышают 90% даже при поздних (III–IV) стадиях злокачественных опухолей [1, 2]. В связи с полученными результатами

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Гавриленко Татьяна Федоровна** – врач – детский онколог приемного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: t-gavr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7130-7830

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Поликарпова Светлана Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polikarpova_s_b@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3621-7394

Пonomarev Валерий Евгеньевич – канд. мед. наук, каф. онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0153-3311

[✉]**Tatiana F. Gavrilenko** – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: t-gavr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7130-7830

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Svetlana B. Polikarpova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polikarpova_s_b@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3621-7394

Valerii E. Ponomarev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0153-3311

терапии современный вектор развития онкологии направлен в сторону снижения отдаленных побочных эффектов проведенного химиолучевого лечения (ХЛ) и повышения качества жизни выздоровевших пациентов (ВП). Проблема многофакторной полноценной реабилитации излеченных лиц включает социальное, психологическое и медицинское направления.

Медицинская реабилитация направлена на предотвращение или максимально раннее выявление отдаленных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и опорно-двигательной систем организма. Особое место среди задач медико-социальной реабилитации занимает восстановление репродуктивной функции ВП. Эта проблема становится еще более важной в условиях естественной убыли населения России. Пик данной проблемы достигнут в 2001 г., а последствия ощутимы и в наши дни. Так, суммарный коэффициент рождаемости в России низкий и составляет около 1,25, отмечается уменьшение доли повторных деторождений. В связи с этим предотвращение бесплодия и повышение репродуктивного потенциала ВП являются важными задачами не только онкологии, но и гинекологии, андрологии и общественного здоровья [3].

Главная функция репродуктивной системы – продолжение биологического вида. Регуляция деятельности репродуктивной системы находится под контролем гипоталамуса/гипофиза, от которых зависит работа периферических желез внутренней секреции. Половые железы у мальчиков и девочек до начала полового созревания растут пропорционально росту организма с учетом возраста, но функционально вырабатывают ничтожно малые количества половых гормонов (эстрадиола и тестостерона). При приближении пубертата усиливаются ночные выбросы гипофизом фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов, под влиянием которых происходят морфофункциональные изменения в гонадах, а у мальчиков – и в надпочечниках. Эти гормоны влияют как на сами половые железы, так и на вторичные половые признаки. За период пубертатных изменений уровень тестостерона повышается у мальчиков в 50–100 раз, а у девочек – всего в 3–5 раз. Уровень основного гормона яичников (эстрадиола) у девочек повышается в 5–20 раз. Поскольку развитие половых желез происходит под влиянием гормонов гипофиза, а самого гипофиза – под действием релизинг-гормонов, выделяемых гипоталамусом, любое повреждение этой системы (в том числе под действием ХЛ) отражается на темпах и выраженности полового развития.

Нарушение морфофункционального развития репродуктивной системы происходит под действием нейротрофических агентов, тяжелых травматических повреждений и оперативных вмешательств, психофизических перегрузок в период полового созревания, а также ХЛ злокачественных опухолей. Понимание нейроэндокринных механизмов регуляции работы репродуктивной системы позволяет использовать в клинической практике гормональные препараты с целью защиты репродуктивной системы онкологических больных от повреждающего действия ХЛ.

Врачей-онкологов и репродуктологов давно интересует вопрос: как противоопухолевое лечение злокачественных новообразований (ЗНО) влияет на репродуктивное здоровье? Изучено половое развитие 35 девочек через 49 мес после окончания химиотерапевтического лечения по поводу лейкоза. У 28 (80%) девочек отмечено нормальное половое развитие, у 4 (11%) – дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, у 3 (9%) – дисфункция яичников [4]. Во время химиотерапии (ХТ) злокачественных герминогенных опухолей яичников с включением цисплатина у 71,2% пациенток отмечалась аменорея. Последующее восстановление менструальной функции через 6 мес после завершения ХТ произошло у

90,4% больных, через 7–12 мес – у 9,6%. Ранняя менопауза наступила в 1,7% случаев. Беременность в сроки 1–3 года после завершения ХТ наступила у 33,3% женщин, 4–6 лет – у 38,9%, 7–10 лет – в 22,2%. Тем не менее следует учитывать мужской фактор и социальные причины, которые могли объяснить наступление беременности в сроки 1–3 года после завершения ХТ лишь у 1/3 пациенток [5].

Установлено, что наиболее выраженное повреждающее действие на ткань яичников оказывают препараты из группы алкилирующих агентов (циклофосфамид, тиофосфамид, мустарген, лейкеран, прокарбазин, дакарбазин, цисплатин) и химиопрепараты растительного происхождения (этопозид) [6]. Алкилирующие препараты изменяют матричные свойства ДНК и действуют в первую очередь на клетки с высоким репликативным потенциалом, тогда как клетки в фазе покоя остаются интактными. Данный механизм действия алкилирующих агентов объясняет отсутствие повреждения яичников девочек в препубертатном возрасте.

При физиологическом течении менструального цикла в яичниках находится несколько активизированных примордиальных фолликулов, в которых ооциты вышли из фазы покоя, и в них происходит репликация ДНК. Под действием алкилирующих агентов и/или лучевой терапии (ЛТ) все клетки активизировавшихся примордиальных фолликулов будут необратимо повреждены с последующим развитием аменореи.

ЛТ, проводимая на лимфатические узлы ниже диафрагмы (особенно в сочетании с алкилирующими агентами), приводит к более раннему наступлению менопаузы, у таких пациенток, чем у здоровых женщин. Возраст пациентки и суммарная курсовая доза используемых алкилирующих препаратов являются факторами риска преждевременной яичниковой недостаточности. Так, суммарная курсовая доза циклофосфамида 20–50 г способна вызвать аменорею у молодых женщин в возрасте до 20 лет, в 4–5 раз меньшей дозы (6–8 г) достаточно для пациенток 25–35 лет, а у женщин старше 45 лет аменорея наступает при дозе циклофосфамида 5 г [7].

У лиц мужского пола во время ХТ гибнут пролиферирующие сперматогонии, и как результат происходит угнетение сперматогенеза. Герминогенный эпителий у детей препубертатного возраста менее чувствителен к действию цитостатиков, тогда как быстро делящиеся клетки в период полового созревания становятся наиболее уязвимыми. Следовательно, подавление гормонов гипофиза способно уменьшить скорость спермато- и оогенеза и тем самым защитить половые железы от повреждения. У лиц женского пола с целью овариопротекции применяют низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы – КОК (этинилэстрадиол/дезогестрел), агонисты гонадотропин-релизинг-гормона – ГнРГ (гозерелин, бусерелин, трипторелин). В зарубежной и отечественной литературе опубликованы данные о том, что агонисты ГнРГ предпочтительнее КОК. По данным И.В. Пыловой и соавт., в группе пациенток с лимфомой Ходжкина (ЛХ) преждевременная яичниковая недостаточность наступила у 17,2% женщин, получавших КОК, и ни у одной – из получавших агонисты ГнРГ [8]. Выбор гормонального препарата и контроль эффекта проводимой терапии осуществляются совместно с гинекологом. Гормональные препараты назначают до начала ХЛ, применяют их в течение всего периода противоопухолевого лечения и по завершении ХЛ переходят на обычный цикловой прием КОК до восстановления нормального менструального цикла (обычно в течение 4–6 мес).

Проведено исследование состояния репродуктивной функции у пациенток с ЛХ после окончания лечения. При анализе гормонального статуса в зависимости от схемы ХТ установлено, что при лечении по схеме ВЕАСОРР, включавшей блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон, нарушения

гормонального профиля отмечались чаще и были более выраженными, чем при лечении по схеме ABVD (блеомин, винбластин, дакарбазин, доксорубин). При терапии по схеме BEACOPP происходило более существенное снижение продукции яичниковых гормонов (эстрадиола и ингибина В).

При исследовании менструальной функции пациенток, завершивших ХЛ по поводу ЛХ, было показано, что менструальный цикл сохранился у всех женщин, которым не проводилась ЛТ на пахово-подвздошные лимфатические узлы, в то время как при облучении пахово-подвздошных лимфатических коллекторов даже в суммарной очаговой дозе менее 30 Гр у всех (100%) пациенток отмечалась аменорея [8]. В результате лучевого повреждения происходят морфологические изменения в ткани яичника в виде снижения количества ооцитов, а также функциональные повреждения (снижение продукции эстрогенов, прогестерона), поскольку для циклической выработки гормонов необходим нормальный овогенез. Длительность бесплодия зависит от дозы лучевого воздействия: однократные дозы в 1–2 Гр на оба яичника вызывают временное бесплодие на 1–3 года, а 4 Гр – стойкое бесплодие.

Дети, рожденные от матерей, находившихся в полной ремиссии ЛХ, по показателям физического развития, частоте врожденной и приобретенной патологии новорожденных не отличались от общей популяции [8]. Еще одно исследование включало 30 пациенток, заболевших ЛХ в возрасте до 15 лет и успешно пролеченных. В 60% случаев проводилась овариопексия перед ЛТ. Роды произошли в срок, превышавший 6 лет после констатации полной ремиссии. Беременность и роды протекали без патологии, рожденные дети были здоровыми. Рецидивов ЛХ на фоне беременности и после родов не было [9–11].

В рамках изучения отдаленных эффектов терапии проведен анализ репродуктивной функции у 12 пациентов, успешно пролеченных в детстве по поводу ЛХ (4 мужчин и 8 женщин) и находившихся в полной ремиссии более 5 лет. У женщин не отмечалось нарушений менструальной функции перед наступлением беременности. Потомство составило 19 здоровых детей [12].

Другие мировые исследования по изучению течения родов и физического развития детей, рожденных от матерей, перенесших ХЛ по поводу злокачественных опухолей, представляют не столь оптимистичные данные. Так, в международном многоцентровом исследовании Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) приняли участие 1264 молодые женщины в возрасте старше 21 года, перенесшие лечение по поводу онкологических заболеваний, таких как лейкоз, лимфомы, остеосаркома, саркома мягких тканей, опухоль центральной нервной системы, нефробластома, нейробластома. У всех пациенток, включенных в исследование, прошло не менее 5 лет после установления диагноза злокачественной опухоли. У 1264 женщин родился 2201 ребенок. Контрольную группу составили 1175 детей от 601 женщины-сестры. Рождение детей в исследуемой группе произошло с 1972 по 2002 г., в контрольной группе – с 1968 по 2002 г. Установлено, что чаще дети рождались недоношенными (срок беременности менее 37 нед) и с малой массой тела (менее 2,5 кг) в исследуемой группе (21,1%) в отличие от группы сравнения (12,6%). Если лечение включало ЛТ на область таза (доза более 5 Гр), то недоношенными рождались 50% детей, с массой тела менее 2,5 кг – 36,2% [13].

Датский Институт эпидемиологии рака проанализировал течение беременности у 1479 женщин, в детстве получивших лечение по поводу онкологического заболевания. В результате показано, что риск выкидыша оказался более высоким, особенно в группе пациенток, которым проводилась ЛТ на область таза [14]. К такому же выводу пришли ученые из Великобритании (Центр репродуктивной биологии, департамент репродуктивного здоровья). ЛТ,

проведенная на область таза, повреждает мышечную ткань и сосудистую систему матки, тормозит ее рост у девочек и создает риск неблагоприятного течения беременности. Кроме того, ЛТ способна индуцировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую недостаточность [15].

По данным исследователей из Канады, у женщин, в детстве излеченных от ЗНО и находившихся в ремиссии не менее 5 лет, течение беременности заканчивалось спонтанным абортom не чаще, чем в общей популяции. Также не выявлено риска врожденных пороков развития у новорожденных. Но в группе пациенток, лечение которых включало ЛТ на брюшную полость, увеличивался риск перинатальной смерти и рождения ребенка с массой тела менее 2,5 кг [16].

Группа по изучению опухолей Вильмса (National Wilms Tumor Study Group) исследовала течение беременности и родов у 594 женщин, в детстве пролеченных по поводу опухоли Вильмса. Живыми родились 465 (78%) детей, мертворожденными – 6 (1%), случилось 80 (13,5%) выкидышей. В 43 (7,5%) случаях выполнены аборты по медицинским показаниям. Установлено, что проведение ЛТ на брюшную полость увеличивает риск рождения недоношенного ребенка, с небольшой массой тела при рождении (менее 2,5 кг) и повышает риск рождения детей с врожденными пороками развития [17].

Национальный институт здоровья (National Institute of Health) и группа по изучению детского рака (Children's Cancer Group) в Вашингтоне провели опрос 593 женщин (средний возраст – 22 года), в детстве излеченных от острого лимфобластного лейкоза, и 409 сиблингов (средний возраст – 25 лет). В исследуемой группе у 93 (15,7%) женщин родились 140 детей, из них с врожденными пороками развития – 5 (3,6%), в контрольной группе у 122 (29,8%) женщин родились 228 детей, из них с врожденными пороками развития – 8 (3,5%), что указывает на отсутствие риска рождения детей с врожденными пороками развития у лиц, в детстве перенесших онкологическое заболевание [18].

Скандинавское общество детской онкологии и гематологии (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) провело анализ состояния здоровья 5847 детей, родители которых в детстве проходили лечение по поводу злокачественных опухолей. У 44 (0,7%) детей диагностировано онкологическое заболевание. Наиболее частой (17 случаев) была ретинобластома. В 27 случаях диагностированы: опухоли центральной нервной системы – 6, рабдомиосаркома – 4, неходжкинская лимфома – 3, лейкоз – 3, нейробластома – 3, нефробластома (опухоль Вильмса) – 2, меланома – 2, иные опухоли – 4. Среди потомства отсутствовали случаи ЛХ, остеосаркомы, злокачественных опухолей печени. Не отмечено ни одного случая наследственной нейробластомы или опухоли Вильмса (случаи билатеральной опухоли Вильмса у родителей отсутствовали). Среди 17 детей с ретинобластомой в 16 случаях один из родителей в детстве получил лечение по поводу ретинобластомы, у 1 – отец лечился по поводу астроцитомы. Таким образом, установлен риск наследственного рака (ретинобластомы) и не отмечено достоверного увеличения риска ненаследственного рака среди потомства [19].

В США изучена распространенность наследственных заболеваний среди потомства лиц, в детстве перенесших лечение по поводу онкологического заболевания с включением ЛТ. Показано, что частота наследственных заболеваний не превышала таковую в популяции детей, рожденных от родителей без отягощенного онкологического анамнеза [20].

В настоящее время обсуждаются следующие методы сохранения фертильности у молодых девушек и женщин:

- торможение овуляции при помощи низкодозированных КОК на основе этинилэстрадиола (предпочтительнее по сравнению с использованием агонистов ГнРГ);
- снижение секреции гонадотропинов гипофиза за счет агонистов ГнРГ;
- криоконсервация ооцитов и ткани яичника;
- криоконсервация эмбрионов.

В начале 1950-х годов D. Parrot провел экспериментальную трансплантацию криоконсервированной ткани яичника мыши. В дальнейшем R. Gosden и соавт. доказали функциональную полноценность фолликулов после криоконсервации в той же экспериментальной модели. K. Okray и соавт. (2000 г.) представили данные о росте фолликулов после подкожной трансплантации ткани яичника. Та же группа авторов провела первую ретрансплантацию ткани яичника человека и показала возможность последующей овуляции, созревания фолликулов и восстановления гормонального статуса. Затем J. Donnez и соавт. сообщили о первой беременности с рождением здорового ребенка после ортотопической аутотрансплантации криоконсервированной ткани яичника у пациентки с ЛХ через 6 лет после окончания терапии [9]. В литературе представлен клинический случай ортотопической лапароскопической трансплантации ткани яичника пациентке с преждевременным угасанием функции яичников (в возрасте 20 лет получившей курс ХЛ). Донором ткани яичника была ее HLA-совместная сестра. Через 11 мес после операции 2 зрелых ооцита были успешно оплодотворены и получены 2 эмбриона.

В Санкт-Петербурге описан опыт сохранения фертильности пациентке с ЛХ, когда перед лечением была проведена лапароскопическая аднексэктомия с последующей криоконсервацией овариальной ткани. После противоопухолевого лечения, включавшего высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, у женщины 28 лет констатированы полное истощение функции яичников, аменорея. В 2013 г. во время ремиссии заболевания в клинике репродуктивной медицины ей проведена аутотрансплантация размороженной овариальной ткани в яичник и под брюшину широкой маточной связки. Через 4 мес после трансплантации зафиксированы признаки восстановления эндокринной функции имплантированной ткани яичника, а через 6,5 мес – восстановление менструальной функции, увеличение толщины эндометрия, что позволило имплантировать эмбрион. Беременность протекала без осложнений и завершилась срочными родами путем кесарева сечения. Родился здоровый ребенок [10].

Ученые давно исследовали цитотоксическое воздействие ХЛ на мужскую половую систему. S. Spitz (1948 г.) провела гистологическое исследование ткани яичек умерших больных, получавших лечение мустаргеном. Оно показало, что у 27 из 30 больных признаки сперматогенеза отсутствовали. Комбинированная ХТ практически всегда индуцирует азоосперию и бесплодие. Продолжительность азооспермии, а также время и степень восстановления сперматогенеза зависят от схемы терапии, возраста больного и длительности лечения. Доказано, что зародышевый эпителий яичка взрослых мужчин более восприимчив к токсичным агентам, чем эпителий яичка у детей препубертатного возраста. Повреждение сперматогенеза возможно снизить, используя менее токсичные схемы ХТ, таргетные подходы в лечении злокачественных опухолей или применяя цитопротекторы. Еще одна опция, направленная на возможность реализации репродуктивной функции, – предварительная криоконсервация сперматозоидов.

Сперматогенез после ХТ имеет потенциал к восстановлению, особенно у молодых мужчин. Но при распространенных стадиях онкологического заболевания, требующих интенсивной ХТ для максимального противоопухолевого эффекта, происходит снижение уровня тестостерона, что является показанием для проведения заместительной терапии андрогенами [21]. При лечении ЛХ с использованием схемы BEACOPP восстановление сперматогенеза происходит в сроки от 1,5 до 10 лет, но у части больных восстановления сперматогенеза не отмечается. У лиц мужского пола в препубертатном периоде использование циклофосфида в суммарной дозе до 400 мг/кг вызывает нарушение функции

яичек в 10%, тогда как в дозе, превышающей 400 мг/кг, – в 30% случаев; у мужчин более старшего возраста применение циклофосфида в дозе более 400 мг/кг способствует нарушению сперматогенеза у 68–95% пациентов [21].

Не только ХТ способна привести к снижению репродуктивного потенциала у мужчин, но и хирургическое лечение. Так, после односторонней орхиэктомии при опухолях яичка концентрация сперматозоидов в эякуляте существенно снижается по сравнению с дооперационным периодом. В случаях, когда качество спермы и до удаления контралатерального яичка было невысоким, после удаления без вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) деторождение оказывается невозможным. После удаления одного из яичек происходит снижение продукции тестостерона, что требует проведения заместительной гормональной терапии, но в данных клинических случаях следует принимать во внимание особенности злокачественного опухолевого процесса. Так, стимуляция сперматогенеза препаратами хорионического гонадотропина при опухолях яичка противопоказана, поскольку стимулирует рост опухолей и развитие метастатического процесса.

При проведении радикальной двусторонней забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) возможно повреждение постганглионарных симпатических нервных волокон, исходящих из подчревного сплетения и ответственных за регуляцию эякуляции. В результате подобного повреждения происходят развитие ретроградной эякуляции или асперматизма и потеря фертильности. Совершенствование техники выполнения ЗЛАЭ за счет односторонних или нервосберегающих операций позволяет сохранить эякуляторную функцию у 70–90% мужчин [22].

Радиоактивное излучение – один из первых наиболее изученных факторов, подавляющих сперматогенез. По данным экспериментальных работ, особенно чувствителен к облучению пролиферирующий сперматогоний. Степень и длительность повреждения находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы излучения. Так, при воздействии излучения в дозе менее 10 рад существенного влияния на количество половых клеток и их качественные характеристики не отмечено. Угнетение сперматогенеза наблюдается при облучении более 20 рад (обратимая стерильность на 2–3 года), а дозы выше 75 рад вызывают азоосперию и гибель сперматогониев типа А (полная стерильность). Следовательно, чем больше дозы лучевого воздействия, тем ниже репаративный потенциал ткани яичка. При сочетании азооспермии с высокой концентрацией ФСГ риск полной потери фертильности достоверно повышается. При облучении забрюшинных лимфатических узлов в рамках комплексного лечения злокачественных опухолей рекомендованы применение современных средств защиты интактных тканей и экранирование гонад. Надежное экранирование яичек значительно снижает степень повреждения при облучении области таза, но рассеянная доза (составляющая около 2% от общей) часто превышает допустимый порог (0,5% от общей дозы) угнетения сперматогенеза. Даже при экранировании здоровое яичко получает дозу облучения приблизительно 0,3–0,5 Гр и на восстановление сперматогенеза уходит 1–2 года, в некоторых случаях восстановление может быть неполным. Способность к отцовству в отдаленной перспективе у пациентов со злокачественными опухолями яичка существенно ниже, особенно если в программу лечения была включена ЛТ. Аналогичные результаты получены при использовании ЛТ в лечении тестикулярного рецидива острого лимфобластного лейкоза, когда происходят выраженное снижение фертильности и стерильность. Хотя оценить изолированное влияние облучения при остром лимфобластном лейкозе сложно, поскольку в данных случаях используется и интенсивная полихимиотерапия, ряд авторов считают, что в отношении сперматогенеза ЛТ является более агрессивной, чем ХТ [23].

Сочетанное химиолучевое воздействие повышает риск стойкой олиго- и азооспермией, когда повреждаются клетки Лейдига и сперматогенные клетки. В препубертатном возрасте эти клетки находятся в состоянии покоя, поэтому менее чувствительны к цитотоксическому действию ХЛ. В пубертатном периоде химиопрепараты могут вызвать необратимые изменения сперматогенного эпителия. Так, химиолучевая терапия медуллобластомы способствовала снижению уровня тестостерона у 17,8% мужчин, более чем у 50% больных отмечалась азооспермия [24]. Одним из способов защиты клеток сперматогенного эпителия от воздействия химиотерапевтических средств и облучения стало введение стероидов и/или аналогов ГнРГ для торможения функции яичек, но клинические эффекты данного подхода не оправдали себя. Тем не менее полученные результаты положили начало серии работ по защите сперматогенеза от химиолучевого воздействия путем применения препаратов тестостерона и ФСГ во время ХТ и сразу после нее, поскольку гибель клеток-предшественниц сперматозоидов происходит и во время проведения ХЛ.

Семенные канальцы и клетки Лейдига по-разному чувствительны к радиационным повреждениям. Клетки сперматогенеза (сперматогонии, клетки Сертоли) очень чувствительны к облучению, в то время как клетки Лейдига относительно устойчивы. При дозах облучения более 0,8 Гр может произойти облитерация зародышевого эпителия, за исключением одиночных стволовых клеток и клеток Сертоли. Для полного восстановления исходных свойств сперматозоидов после облучения иногда требуется до 5 лет.

Полихимиотерапия может нарушить функцию клеток Лейдига, вызывая тестикулярную недостаточность (снижение тестостерона и повышение лютеинизирующего гормона). Об ослаблении спермообразующей функции свидетельствует повышение уровня ФСГ, но по мере восстановления сперматогенеза уровень ФСГ возвращается к норме. При более стойких повреждениях сперматогенеза концентрация ФСГ повышена практически постоянно.

В настоящее время оптимальным для мужчин, получающих лечение по поводу ЗНО, признается сохранение фертильности в течение всего периода лечения онкологического заболевания и по его завершении. Современные подходы для реализации репродуктивной функции у мужчин включают:

- криоконсервацию семенной жидкости;
- криоконсервацию ткани яичка;
- интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (особенно когда инициальное качество спермы неудовлетворительное и есть риск дальнейшего ухудшения ее свойств после ХЛ);
- защиту гонад путем надежного экранирования яичек при ЛТ на область таза;
- гормональное подавление сперматогенеза (считается, что «приостановленный» сперматогенез менее уязвим для повреждающего эффекта ХЛ, а сперматогонии при этом более защищены, поскольку находятся вне стадии деления).

В случаях развития азооспермии после проведенного противоопухолевого лечения для ВРТ сперматозоиды можно получить микрохирургической биопсией яичка методом микро-TESE (testicular sperm extraction). Исследование методом микро-TESE 79 пациентов с азооспермией после ХЛ выявило у 18 (22,8%) подвижные, морфологически нормальные сперматозоиды, у 4 (5,1%) – морфологически измененные, непригодные для криоконсервации сперматозоиды и у 57 (72,1%) сперматозоиды не были обнаружены [25]. Еще одним фактом, подтверждающим возможность практического использования метода микро-TESE, стало сообщение в 2000 г. о рождении здорового ребенка от отца с азооспермией после лечения по поводу семиномы. Методом микро-TESE был взят фрагмент ткани здорового-

го яичка, сперматозоиды которого были использованы в программе ВРТ для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.

Таким образом, большинство детей, подростков, молодых взрослых и лиц репродуктивного возраста, излеченных от злокачественных онкологических заболеваний, пополняют взрослую популяцию и их репродуктивное здоровье и здоровье их потомства являются предметом пристального внимания врачей. Для больных со злокачественными опухолями проводятся методы сохранения репродуктивной функции до начала терапии, во время ХЛ и после завершения противоопухолевого лечения. В настоящее время развиваются методы заготовки половых клеток перед началом ХЛ, проведение гормональной терапии, направленной на супрессию гормонпродуцирующей функции на фоне ХЛ, и применение современных репродуктивных технологий после завершения ХЛ и достижения стойкой многолетней ремиссии. Перед началом противоопухолевого лечения при заготовке половых клеток необходимо полностью исключить возможность контаминации биологического материала опухолевыми клетками. Во время проведения ХЛ следует использовать гормональные методы подавления функции половых желез, поскольку в этом состоянии они менее подвержены повреждающему действию противоопухолевых методов лечения. С целью реализации репродуктивного потенциала излеченных от ЗНО лиц необходима совместная работа онкологов, репродуктологов, эмбриологов, гинекологов и хирургов.

В связи с высокой медико-социальной значимостью проблемы сохранения репродуктивной функции лиц, излеченных от злокачественных опухолей, в 2006 г. создано новое медицинское направление на стыке онкологии и репродуктологии – онкофертильность. В соответствии с приказом Минздрава РФ от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», необходимо активно информировать пациентов и врачей о возможностях сохранения репродуктивного потенциала и разрабатывать новые методы репродуктивной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

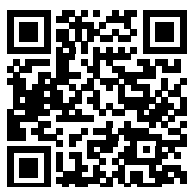
Литература/References

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):35-41 [Valiev TT. Limfoma Berkitta u detei: 30 let terapii. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(4):35-41 (in Russian)].
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):149-53 [Beliava ES, Susuleva NA, Valiev TT. Znachenie intensivnoi khimioterapii dlia lecheniia detei s rasprostranennymi stadiami limfomy Khodzhhkina. *RMZh. Mat' i ditiia*. 2020;3(2):149-53 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154
3. Медицинская, психологическая и социальная адаптация детей, излеченных от онкологических заболеваний. Под ред. М.Д. Алиева. М.: Практическая медицина, 2012 [Medical, psychological and social adaptation of children cured of cancer. Edited by MD Aliev. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2012 (in Russian)].
4. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*. 1976;294(21):1143-6. DOI:10.1056/NEJM197605202942102
5. Чекини Д.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., и др. Репродуктивная функция пациентов со злокачественными герминогенными опухолями яичников. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(2):47-53 [Chekini DA, Triakin AA, Fedianin Mlu, et al. Reprodukivnaia funktsiia patsientok so zlokachestvennymi germinogennymi opukholiami iaichnikov. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017;7(2):47-53 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2017-2-47-53
6. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2258-72. DOI:10.1200/JCO.1993.11.11.2258

7. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., и др. Репродуктивная функция женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Современная Онкология*. 2007;9(4):35-9 [Pylova IV, Demina EA, Perilova EE, et al. Reproductive function of women with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Modern Oncology*. 2007;9(4):35-9 (in Russian)].
8. Пылова И.В., Демина Е.А., Шмаков Р.Г., Перилова Е.Е. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения. *Онкогематология*. 2006;1-2:113-20 [Pylova IV, Demina EA, Shmakov RG, Perilova EE. Reproductivnaia funktsiia u patsientok s limfomoi Khodzhekina i vozmozhnosti ee sokhraneniia. *Onkogematologiya*. 2006;1-2:113-20 (in Russian)].
9. Donne J, Dolmans M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1503-13. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.03.030
10. Быстрова О.В., Лапина Е.Н., Калугина А.С., и др. Случай восстановления репродуктивной функции с использованием метода криоконсервации и аутоотрансплантации ткани яичника у пациентки с лимфомой Ходжкина. *Вопросы онкологии*. 2016;62(1):150-3 [Bystrova OV, Lapina EN, Kalugina AS, et al. Case of restoration of reproductive function using the method of cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue in a Hodgkin's lymphoma patient. *Voprosy onkologii*. 2016;62(1):150-3 (in Russian)].
11. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., и др. Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в стадии полной ремиссии. *Вестник ОНЦ РАМН России*. 1995;1:39-42 [Demina EA, Susuleva NA, Kaverzneva MM, et al. Tchenie limfogranulematoza posle rodov u zhenshchin v stadii polnoi remissii. *Vestnik ONTs RAMN Rossii*. 1995;1:39-42 (in Russian)].
12. Поляков В.Е., Алексеевских Ю.Г., Даабуль С.А. Лимфогранулематоз у детей. М.: МИПТ, 1993 [Poliakov VE, Alekseevskikh IuG, Daabul' SA. Lymphogranulomatosis in children. Moscow: MIRT, 1993 (in Russian)].
13. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(20):1453-61. DOI:10.1093/jnci/djj394
14. Winther JF, Boice Jr JD, Svendsen AL, et al. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4340-6. DOI:10.1200/JCO.2007.15.2884
15. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)*. 2002;5(2):61-6. DOI:10.1080/1464727022000198942
16. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology*. 2000;11(2):161-6. DOI:10.1097/00001648-200003000-00013
17. Green DM, Peabody EM, Nan B, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2506-13. DOI:10.1200/JCO.2002.07.159
18. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. *Cancer*. 1996;78(1):169-76. DOI:10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<169::AID-CNCR23>3.0.CO;2-X
19. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338(19):1339-44. DOI:10.1056/NEJM199805073381902
20. Boice Jr JD, Tawn EJ, Winther JF, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys*. 2003;85(1):65-80. DOI:10.1097/00004032-200307000-00013
21. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2011;2:12-8 [Vinokurov AA, Varfolomeeva SR, Tarusin DI. Gonadal toxicity of Hodgkin lymphoma treatment in adolescents and young males: issue relevance and ways of solve (literature review). *Onkogematologiya*. 2011;2:12-8 (in Russian)].
22. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer*. 1999;80(1-2):249-55. DOI:10.1038/sj.bjc.6690347
23. Резниченко А.Г. Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных. *Проблемы репродукции*. 2007;13(4):70-5 [Reznichenko AG. Vliianie khimio- i radioterapii na spermatogenez u onkologicheskikh bol'nykh. *Problemy reproduksii*. 2007;13(4):70-5 (in Russian)].
24. Бобков Д.Н., Губернаторова Е.Е., Павлова М.Г., и др. Нарушения репродуктивной функции у мужчин после терапии медуллобластомы. В кн.: Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин». М., 2017; с. 9-10 [Bobkov DN, Gubernatorova EE, Pavlova MG, et al. Narusheniia reproduktivnoi funktsii u muzhchin posle terapii medulloblastomy. V kn.: Reproductivnoe zdorov'e zhenshchin i muzhchin. Sbornik tezisov II Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Reproductivnoe zdorov'e zhenshchin i muzhchin". Moscow, 2017; p. 9-10 (in Russian)].
25. Овчинников Р.И., Ижбаев С.Х., Гамидов С.И., Попова А.Ю. Результаты 10-летнего опыта микро-ТЕСЕ у больных с азооспермией после онкологической химиолучевой терапии. Сборник тезисов XXX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». 8-12 сентября 2020 г. М., 2020; с. 119-20 [Ovchinnikov RI, Izhaev SKh, Gamidov SI, Popova Alu. Rezul'taty 10-letnego opyta mikro-TESE u bol'nykh s azoospermiei posle onkologicheskoi khimioluchevoi terapii. Sbornik tezisov XXX Ezhegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproductivnye tekhnologii segodnia i zavtra". 8-12 sentiabria 2020 g. Moscow, 2020; p. 119-20 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дети, родившиеся благодаря вспомогательным технологиям: фокус на репродуктивное здоровье родителей

Д.А. Киншт✉, М.К. Соболева

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить основные показатели исходного репродуктивного здоровья родителей, соматического здоровья матери и их влияние на здоровье детей, рожденных при одноплодной индуцированной беременности (ИБ).

Материалы и методы. В исследование были включены все новорожденные дети от одноплодной ИБ, появившиеся на свет в Медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2006–2017 гг. (n=409), и их родители (n=818). Все этапы преодоления бесплодия (от момента обращения родителей в клинику до рождения детей) рассмотрены в условиях одного центра в относительно однородной социальной группе с обеспечением преемственности на всех этапах. Средний стаж бесплодия в парах составил $7,2 \pm 0,2$ года. Группы были сформированы в зависимости от вида бесплодия и использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): 205 детей рождены при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 204 ребенка – с использованием метода инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). Метод ЭКО и переноса эмбрионов в полость матки чаще используется у женщин с трубно-перитонеальным, эндокринным видами бесплодия, а также при бесплодии, связанном с эндометриозом. Более серьезные репродуктивные проблемы (тяжелые формы мужского бесплодия, сочетание нескольких видов бесплодия) в большинстве случаев приводят к использованию более технологически сложных приемов ВРТ, в частности дополнение ЭКО и переноса эмбрионов методом ИКСИ. Причины, лежащие в основе бесплодия, в большинстве случаев не только приводят к выбору метода ВРТ, но и обуславливают особенности течения беременности и развития внутриутробного плода. Беременность в группе ЭКО достоверно чаще осложняется угрозой прерывания и преждевременных родов, в то время как беременность в группе ИКСИ чаще приводит к нарушению развития внутриутробного плода.

Заключение. Особенности медицинского сопровождения женщин в период подготовки к ВРТ и, безусловно, во время беременности с комплексной междисциплинарной коррекцией ожидаемых осложнений в каждой из групп позволят улучшить перинатальные исходы ИБ и будут способствовать рождению здорового потомства.

Ключевые слова: бесплодие родителей, особенности течения беременности, метод экстракорпорального оплодотворения, метод инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, здоровье новорожденных от индуцированной беременности

Для цитирования: Киншт Д.А., Соболева М.К. Дети, родившиеся благодаря вспомогательным технологиям: фокус на репродуктивное здоровье родителей. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 539–543. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200900

ORIGINAL ARTICLE

Children born with assisted technology: a focus on parents' reproductive health

Daria A. Kinsht✉, Mariia K. Soboleva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the main indicators of the initial reproductive health of parents, somatic health of the mother and their impact on the health of children born with singleton pregnancy ART.

Materials and methods. The study included all newborn infants from singleton ART who were born at the Avicenna Medical Center (Novosibirsk) over the period 2006–2017 (n=409) and their parents (n=818). All stages of overcoming infertility (from the moment the parents go to the clinic to the birth of children) are considered in the context of one center, in a relatively homogeneous social group, with ensuring continuity at all stages. The average experience of infertility in couples was 7.2 ± 0.2 years. The groups were formed depending on the type of infertility and the method of assisted reproductive technologies (ART) used: 205 children were born using in vitro fertilization (IVF), 204 children were born using the method of Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). The method of IVF and transfer of embryos into the uterine cavity is more often used in women with tuboperitoneal, endocrine types of infertility (premature ovarian failure syndrome), as well as in infertility associated with endometriosis. More serious reproductive problems (severe forms of male infertility, a combination of several types of infertility) in most cases lead to the use of more serious technological methods of ART, in particular, the addition of IVF and embryo transfer by the ICSI method. The reasons underlying infertility in most cases lead not only to the choice of the ART method, but also determine the characteristics of the course of pregnancy and the development of the intrauterine fetus. Pregnancy in the IVF group is significantly more often complicated by the threat of termination and premature birth, while ICSI pregnancy more often leads to impaired development of the intrauterine fetus.

Conclusion. Features of medical support of women during the preparation for ART and, of course, during pregnancy, with a comprehensive, interdisciplinary correction of expected complications in each of the groups, will improve the perinatal outcomes of induced pregnancy and will contribute to the birth of healthy offspring.

Keywords: infertility of parents, especially during pregnancy, in vitro fertilisation, intracytoplasmic sperm injection, health of children conceived by method of assisted reproductive technologies

For citation: Kinsht KA, Soboleva MK. Children born with assisted technology: a focus on parents' reproductive health. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 539–543. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200900

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Киншт Дарья Александровна** – ассистент каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: dkinsht@gmail.com

Соболева Мария Константиновна – д-р мед. наук., проф., зав. каф. педиатрии лечебного фак-та ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: m.k.soboleva@gmail.com

✉ **Daria A. Kinsht** – Assistant, Novosibirsk State Medical University. E-mail: dkinsht@gmail.com

Mariia K. Soboleva – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: dkinsht@gmail.com

Введение

Проблема бесплодия родителей в настоящее время сохраняет свою актуальность и социальную значимость, поскольку его распространенность с каждым годом растет [1]. Только в странах Евросоюза насчитывается 25 млн бесплодных пар, но их реальное число может быть больше [2]. Активно развивающиеся вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют во многих случаях решить эту проблему: согласно данным отчета ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Европейское общество репродукции человека и эмбриологии), общее число детей от индуцированной беременности (ИБ) в 2018 г. превысило 5 млн [3]. Несмотря на накопленный опыт и совершенствование ВРТ, озабоченность педиатров состоянием здоровья детей, рожденных от ИБ, сохраняется. Это связано не только с одним из ведущих неблагоприятных факторов при ИБ – многоплодием [4, 5], но и с исходно низким репродуктивным здоровьем родителей, более зрелым репродуктивным возрастом [6, 7], длительным стажем бесплодия, связанными с этим психоэмоциональными особенностями женщин [8], большей распространенностью серьезной соматической, в том числе и эндокринной патологии.

Все перечисленное может оказывать серьезное влияние на здоровье детей, рожденных от ИБ, поэтому эффективным лечение бесплодия можно считать только при получении здорового полноценного потомства [9]. В настоящее время на первый план в большей степени выходят факторы, связанные с исходным здоровьем родителей, а не собственно с ВРТ [10, 11]. Многие авторы отмечают, что бесплодие может быть независимым фактором, влияющим на перинатальные исходы [4, 10].

Здоровье новорожденных детей, появившихся на свет в результате ИБ, в зависимости от вида бесплодия родителей изучено недостаточно и в большинстве случаев рассматривается в исследованиях, посвященных различию методов ВРТ. В парах с преобладающими женскими причинами бесплодия в анамнезе (тубрно-перитонеальное, эндокринное и связанное с эндометриозом), чаще выбирается метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Если в анамнезе бесплодия у родителей преобладают мужской фактор и сочетаемые виды бесплодия, это определяет выбор метода ВРТ – ЭКО, дополненное инъекцией сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). При рассмотрении этих вопросов основное внимание исследователей концентрируется на сроках родоразрешения, низкой массе тела детей при рождении, необходимости проведения интенсивной терапии, а также частоте врожденных пороков развития [3]. При этом следует отметить, что указанные аспекты рассматриваются преимущественно отдельно, а совокупной оценки состояния детей, учитывающей многие условия, в том числе взаимосвязь с исходным здоровьем родителей, в большинстве исследований практически не представлено. При комплексном подходе к результатам влияния различных факторов, связанных с ВРТ, начиная с оценки исходного уровня здоровья родителей и основных причин бесплодия, используемых методов ВРТ, течения ИБ и заканчивая оценкой основных параметров здоровья новорожденных, можно разработать подходы, улучшающие перинатальные исходы. Указанное послужило основанием для проведения данного исследования, а также определило его цель.

Цель исследования – определить особенности состояния здоровья детей от одноплодной ИБ в раннем неонатальном периоде в зависимости от вида бесплодия родителей и использованного метода ВРТ (ЭКО, ИКСИ) для разработки рекомендаций по улучшению перинатальных исходов при применении ВРТ в условиях специализированного перинатального центра.

Материалы и методы

В исследование включены все дети, рожденные от одноплодной ИБ, родившиеся в Медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2006–2017 гг. (n=409) и их родители (n=818). Все этапы преодоления бесплодия (от момента обращения родителей в клинику до рождения детей) рассмотрены в условиях одного центра в однородной социальной группе с обеспечением преемственности на всех этапах. Группы были сформированы в зависимости от вида бесплодия и использованного метода ВРТ: 205 детей рождены от матерей с преимущественно женским бесплодием в анамнезе родителей, у которых беременность была достигнута с помощью ЭКО; 204 ребенка – в результате ЭКО+ИКСИ, где первопричиной бесплодия родителей в большинстве случаев являлся мужской фактор либо в анамнезе были сочетаемые формы бесплодия (ИКСИ).

В большинстве случаев все этапы лечения бесплодия, ведение беременности и роды проходили в условиях одного центра. Это позволило наиболее полно и единообразно оценивать большинство факторов, которые могут влиять на перинатальные исходы и течение раннего неонатального периода. Данные о течении раннего неонатального периода получены путем анализа 409 историй развития новорожденного (форма №097/у). Изучение 374 амбулаторных карт женщин, проводивших лечение бесплодия в условиях Медицинского центра «Авиценна», позволило ретроспективно оценить репродуктивный анамнез. Данные о течении беременности и родов получены в результате рассмотрения 409 обменных карт беременных женщин (форма №113) и историй родов (форма №96/у).

Для выполнения исследования на каждого ребенка завели специально разработанную индивидуальную таблицу, где зарегистрировали данные: анамнез родителей (репродуктивный, соматический, инфекционный), лечение бесплодия (с указанием методов ВРТ, специфики эмбриологического протокола), течение настоящей беременности, особенности родов и основных показателей здоровья новорожденных, в общей сложности около 150 показателей. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Бесплодие родителей и новорожденные от индуцированной беременности» (№2018620839, дата выдачи 09.06.2018).

Настоящее исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №39 от 29.12.2011).

Достоверность различий нормально распределенных показателей в группах сравнения определялась общепринятыми методами, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. С этой целью был использован пакет статистических программ Excel (версия 7.0 Microsoft Office), Statistica (версия 7.0 StatSoft, США).

Достоверность различий нормально распределенных показателей в группах сравнения определялась общепринятыми методами, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. С этой целью был использован пакет статистических программ Excel (версия 7.0 Microsoft Office), Statistica (версия 7.0 StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Вид бесплодия родителей в большинстве случаев определяет выбор метода ВРТ для достижения беременности, что было подтверждено в данном исследовании (табл. 1). Следует отметить, что в сравниваемых группах у каждой 2-й пары в генезе бесплодия диагностированы 2 причины и более, но сочетание с мужским фактором чаще встречалось в группе ИКСИ ($p<0,0001$) – в 84 (73,7%), в группе ЭКО – в 33 (33%) случаях соответственно. Первичное бесплодие также достоверно чаще ($p<0,004$) фиксировалось в группе ИКСИ – в 110 (53,9%) случаях, в группе ЭКО – в 81 (39,5%).

Большая часть беременностей достигнута после бесплодия в течение 5 лет и более в обеих группах с одинаковой частотой, но стаж бесплодия более 10 лет достоверно чаще встречался в группе ЭКО ($p<0,003$) – у 68 (47,2%) пар, в группе ИКСИ – у 40 (29,6%) из них. Данные о репродуктивном анамнезе родителей в группах сравнения представлены в табл. 2.

При анализе эмбриологической составляющей были выявлены закономерности. Несмотря на существенное

Таблица 1. Сравнительная характеристика причин бесплодия родителей в зависимости от метода ВРТ

Причины бесплодия	ЭКО (n=205), абс. (%)	ИКСИ (n=204), абс. (%)	p
Трубно-перитонеальное	109 (53,2)	79 (38,7)	<0,003
Связанное с эндометриозом	39 (19)	24 (11,8)	<0,04
Эндокринное	48 (23,4)	53 (26)	<0,5
Синдром преждевременного истощения яичников	43 (21)	21 (10,3)	<0,003
Иммунное	26 (12,7)	34 (16,7)	<0,3
Мужское	45 (22)	125 (61,3)	<0,0001
Неуточненное	6 (2,9)	16 (7,8)	<0,03
Маточное	17 (8,3)	4 (2)	<0,005

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: p<0,05 – статистически значимая разница между сравниваемыми группами.

Таблица 2. Характеристика репродуктивного анамнеза родителей в группах сравнения

	ЭКО (n=205)	ИКСИ (n=204)	p
Стаж бесплодия	7,15±0,3	6,7±0,3	<0,01
Медицинские аборт в анамнезе	0,60±0,07	0,46±0,06	<0,1
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе	0,58±0,07	0,28±0,04	<0,001
Паритет беременности	2,7±0,1	2,1±0,1	<0,0001
Паритет родов	1,52±0,05	1,32±0,04	<0,01

Таблица 3. Структура соматической патологии женщин в зависимости от метода ВРТ в группах сравнения

Наименование группы состояний/заболеваний	Код МКБ-10	ЭКО (n=205), абс. (%)	ИКСИ (n=204), абс. (%)	p
Анемия	O99.0	72 (35,1)	66 (32,4)	<0,6
Болезни мочеполовой системы	O23	55 (26,8)	63 (30,9)	<0,4
Болезни эндокринной системы	O99.2	110 (53,7)	68 (33,3)	<0,0001
Венозные осложнения	O22.0–O22.1	34 (16,6)	25 (12,3)	<0,2
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.0–O10.4, O10.9	28 (13,7)	28 (13,7)	<1,0
Сахарный диабет	O24	28 (13,7)	19 (9,3)	<0,2

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

преобладание в группе ИКСИ мужских причин бесплодия, использование донорского мужского материала в сравниваемых группах не отличается: в группе ЭКО – в 8 (3,9%), ИКСИ – в 9 (4,4%) случаях. В то же время преобладание женских причин бесплодия в группе ЭКО достоверно чаще ($p<0,01$) приводит к использованию женского донорского материала: ЭКО – в 55 (26,8%), ИКСИ – в 33 (16,2%) случаях. В группе ИКСИ эмбрионы реже ($p<0,003$) переносятся на стадии бластоцисты – 114 (55,9%) по сравнению с группой ЭКО – 144 (70,4%), и в 74 (36,4%) случаях проводился перенос размороженных эмбрионов. В группе ИКСИ у детей чаще встречаются врожденные пороки развития (ВПР) и более тяжелые их формы, подлежащие обязательной регистрации ($p<0,03$) – в 15 (7,4%) случаях по сравнению с группой ЭКО – 7 (3,4%). По данным последних исследований, перенос эмбрионов на стадии бластоцисты, а также перемещение свежих эмбрионов повышают риск ВПР [12, 13]. Обращает на себя внимание также тот факт, что в группе детей с ВПР из имеющихся 8 (36,4%) случаев мужского бесплодия в анамнезе мужской донорский генетический материал использован только в одном, в основном были перенесены свежие эмбрионы – 15 (68,2%).

Достоверно чаще встречающаяся патология эндокринной системы у женщин группы ЭКО закономерна и служит подтверждением преимущественно женского генеза бесплодия (табл. 3). В группе ИКСИ чаще диагностирована соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3) – у 36 (17,6%), в группе ЭКО – у 17 (8,3%) женщин

($p<0,005$). При анализе соматической патологии у женщин следует отметить, что анамнез в группе ЭКО был более отягощен – всего поставили 650 диагнозов, а в группе ИКСИ – 590 (3,2 и 2,9 на 1 женщину соответственно).

Воспалительные заболевания женской половой сферы, такие как хронический метрит (N71) и сальпингоофорит (N70.1), в группах сравнения встречались с одинаковой частотой: в группе ЭКО – у 99 (48,3%), ИКСИ – у 111 (54,4%) женщин. Но сочетание этих заболеваний в группе ЭКО фиксировалось достоверно чаще – у 66 (32,2%), в группе ИКСИ ($p<0,001$) – у 37 (18,1%) женщин, что также является подтверждением женского характера бесплодия в этой группе. При анализе спектра возбудителей инфекционных заболеваний отмечается тенденция к более частой диагностике микробных ассоциаций у женщин из группы ИКСИ – в 72 (35,3%) случаях, в группе ЭКО – в 57 (27,8%), хотя без достоверности различий. В то же время дисбиотические процессы во влагалище во многих случаях диагностированы у женщин группы ЭКО ($p<0,0001$), имеющих в анамнезе преимущественно женские причины бесплодия – у 127 (62%), в группе ИКСИ – у 62 (30,4%). При этом достоверных отличий у новорожденных по частоте инфекционных заболеваний, характерных для перинатального периода, в группах сравнения не выявили. Но недоношенные дети из группы ЭКО чаще требовали проведения интенсивной терапии ($p<0,04$), в том числе системной антибактериальной терапии ($p<0,02$), что сказалось на длительности их пребывания в стационаре: средний койко-день у недоношенных

Таблица 4. Характеристика состояний, осложнивших течение беременности в группах сравнения

Наименование заболеваний	Код МКБ-10	ЭКО (n=205), абс. (%)	ИКСИ (n=204), абс. (%)	p
Угроза прерывания беременности	O20.0	176 (85,9)	167 (81,9)	<0,3
Угроза преждевременных родов	O47.0	33 (16,1)	12 (5,9)	<0,001
Преэклампсия	O14.0, O14.1	25 (12,2)	20 (9,8)	<0,4
Резус-иммунизация и другие формы изоиммунизации	O36.0, O36.1	8 (3,9)	3 (1,5)	<0,1
Патологические состояния внутриутробного плода	O36.3, O36.5	60 (29,3)	75 (36,8)	<0,001

Таблица 5. Сравнительная характеристика способа и сроков родоразрешения в зависимости от метода ВРТ

Показатели	ЭКО (n=205)	ИКСИ (n=204)	p
<i>Доношенные новорожденные, абс. (%)</i>			
	n=195	n=193	
Самопроизвольные роды	84 (43,0)	86 (44,6)	<0,8
Экстренные оперативные роды	27 (14,0)	39 (20,2)	<0,1
Плановые оперативные роды	84 (43,0)	68 (35,2)	<0,1
Средний срок родоразрешения, нед	39,1±0,1	39,3±0,1	<0,09
<i>Недоношенные новорожденные, абс. (%)</i>			
	n=10	n=11	
Самопроизвольные роды	2 (20,0)	3 (27,3)	<0,7
Экстренные оперативные роды	8 (80,0)	7 (63,6)	<0,4
Плановые оперативные роды	0	1 (9,1)	<0,3
Средний срок родоразрешения, нед	35,1±0,2	35,3±0,2	<0,5

детей составил 13,1±1,0 в группе ЭКО и 8,4±1,5 – в группе ИКСИ ($p<0,02$).

Большая часть ИБ вне зависимости от вида бесплодия в анамнезе родителей и метода ВРТ завершилась срочными родами: в 195 (95,1%) случаях в группе ЭКО и в 193 (94,6%) – ИКСИ. Преждевременные роды составили 5,1% от всех беременностей (21 случай) и не имели достоверности различий по способу родоразрешения в группах сравнения. Осложнения течения настоящей беременности в соответствии с видом бесплодия в анамнезе родителей и использованного метода ВРТ представлены в табл. 4.

Наиболее частым осложнением в обеих группах являлась угроза прерывания беременности, но при этом в течение всей беременности она достоверно чаще ($p<0,001$) сохранялась у женщин группы ЭКО – 24 (11,7%), в группе ИКСИ – у 7 (3,4%). Плацентарная недостаточность диагностирована в 2 группах и встречалась с одинаковой частотой, но в группе ИКСИ она реже ($p<0,03$) была представлена компенсированными формами – в 29 (54,7%) случаях, в группе ЭКО – в 36 (75%). Вероятно, поэтому осложнения, приводящие к патологическим состояниям внутриутробного плода (хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки роста плода), преобладали в группе ИКСИ ($p<0,001$). Общее число детей, рожденных с внутриутробным замедлением роста и недостаточностью питания, также чаще ($p<0,05$) встречались в группе ИКСИ – 23 (11,3%) по сравнению с группой ЭКО – 12 (5,9%). Степень выраженности дефицита массо-ростовых показателей имеет отличия: у детей из группы ИКСИ во многих случаях диагностировалась тяжелая степень замедления роста и недостаточности питания (у 3 детей – асимметричная форма, у 1 ребенка – симметричная, в целом 17,4% случаев). В группе ЭКО только у 1 (8,3%) ребенка выявлен симметричный вариант задержки внутриутробного развития тяжелой степени.

Оперативное родоразрешение преобладало в обеих группах: ЭКО – 119 (58%), ИКСИ – 115 (56,4%) случаев. Вместе с тем в группе ИКСИ оперативное родоразрешение вне зависимости от срока гестации на момент родоразрешения достоверно чаще ($p<0,05$) проводилось по экстренным по-

казаниям по сравнению с группой ЭКО – у 46 (40%) и 35 (29,4%) рожениц соответственно. Сроки и способ родоразрешения при срочных и преждевременных родах при ИБ с учетом выбранного метода ВРТ представлены в табл. 5.

Статистически значимых различий при оценке основных показателей здоровья у детей в раннем неонатальном периоде в соответствии с видом бесплодия родителей и использованного метода ВРТ выявлено не было. В то же время обращают на себя внимание некоторые показатели, отражающие адаптационные возможности новорожденных. Более низкая толерантность плода к родам в группе ИКСИ подтверждается более частой сменой плана родоразрешения в пользу операции кесарева сечения в экстренном порядке в этой группе вне зависимости от срока гестации на момент родоразрешения ($p<0,05$), а также меньшим числом детей, рожденных в удовлетворительном состоянии в этой группе ($p<0,03$). Возможно, эти же причины лежат в основе более частых ($p<0,05$) нарушений ранней адаптации в группе детей, родившихся после ИКСИ, проявляющихся в транзиторных неврологических нарушениях (в виде церебральной ишемии с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости).

Заключение

Имеющийся неблагоприятный пренатальный фон соответственно виду бесплодия в анамнезе имеет свои особенности у женщин, вынашивающих ИБ, которые оказывают влияние на внутриутробное развитие плода и состояние детей в раннем неонатальном периоде:

- Заболевания/патологические состояния, определяющие преимущественно женский характер бесплодия (более высокий паритет беременности и родов, самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе, эндокринная патология, сочетание воспалительных заболеваний женской половой сферы) в группе ЭКО обуславливают преобладание риска преждевременных родов ($p<0,001$). Установленные отличия не оказывают влияния на сроки родоразрешения и частоту инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода у детей групп-

пы ЭКО, что может быть результатом своевременно проведенного лечения, хотя недоношенные дети этой группы чаще требуют проведения интенсивной терапии с использованием системной антибактериальной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

- В группе ИКСИ значительно чаще в основе бесплодия лежат мужские причины бесплодия и сочетание иных причин бесплодия с мужским фактором. Течение беременности у женщин группы ИКСИ чаще осложняется состояниями, связанными с нарушением развития внутриутробного плода. Это приводит к преобладанию замедления темпов роста внутриутробного плода и недостаточности питания, а также более низкой толерантности плода к родам. В этой группе чаще встречаются врожденные пороки развития и преобладают более тяжелые их формы.

Данные обстоятельства определяют особенности не только выбора метода ВРТ, но и медицинского сопровождения беременности:

- Для пар, в основе бесплодия которых лежат преимущественно женские причины бесплодия (группа ЭКО), необходимо уделять внимание своевременной гормональной коррекции и санации очагов хронической урогенитальной инфекции до проведения протоколов ВРТ.
- Для пар, в основе бесплодия которых лежит преимущественно мужской фактор, необходимо чаще рассматривать вопросы об использовании мужского генетического материала с продлением эмбриологического протокола и переносом размороженных эмбрионов. При диспансерном наблюдении беременных группы ИКСИ особое внимание следует уделять профилактике плацентарной недостаточности и диагностике ВПР.

Особенности медицинского сопровождения женщин в период подготовки к ВРТ и, безусловно, во время беременности с комплексной междисциплинарной коррекцией ожидаемых осложнений в каждой из групп позволят улучшить перинатальные исходы ИБ и будут способствовать рождению здорового потомства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

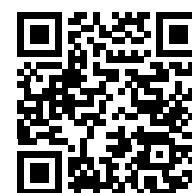
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):152-7.
2. Fledderjohann J, Barnes LW. Reimagining infertility: a critical examination of fertility norms, geopolitics and survey bias. *Health Policy Plan*. 2018;33(1):34-40.
3. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):270-81.
4. Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod*. 2021;6(1):116-29.
5. Лучко С.А., Михалевиц С.И. Многоплодие после применения методов вспомогательной репродукции. Спорные вопросы. *Медицинские новости*. 2018;283(4):21-3 [Luchko SA, Mikhalevich SI. Multiple pregnancy after using assisted reproduction methods. Controversial issues. *Medical news*. 2018;283(4):21-3 (in Russian)].
6. Ma NZ, Chen L, Hu LL, et al. The influence of male age on treatment outcomes and neonatal birthweight following assisted reproduction technology involving intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. *Andrologia*. 2018;50(1). DOI:10.1111/and.12826
7. Kocourková J, Šídlo L, Štátná A, Fait T. Impact of the mothers age at childbirth on the birth weight of new-born children. *Cas Lek Cesk*. 2019;158(3-4):118-25.
8. Wang JY, Li YS, Chen JD, et al. Investigating the relationships among stressors, stress level, and mental symptoms for infertile patients: a structural equation modeling approach. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140581. DOI:10.1371/journal.pone.0140581
9. Bhandari S, Ganguly I, Agarwal P, et al. Relationship of number of embryos transferred with perinatal outcome of singleton pregnancy. *J Reprod Infertil*. 2017;18(1):179-84
10. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017;41(6):345-53.
11. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: "the chicken or the egg?" *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137-58.
12. Hansen M, Bower C. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2014;19(4):228-33.
13. Zhu J, Zhu Q, Wang Y, et al. Comparative study on risk for birth defects among infants after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med*. 2019;65(1):54-60.

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Редкий случай сложности ультразвуковой диагностики эктопической беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай

В.В. Хасанова^{✉1}, И.И. Кукарская^{1,2}, Т.П. Шевлюкова¹, Т.В. Легалова², Е.Ю. Кукарская¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия

Аннотация

Внематочная беременность – одно из наиболее частых и серьезных осложнений при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сложности диагностики эктопической беременности после ВРТ объясняются нетипичной локализацией и неоднозначной клинической картиной. Представлен клинический случай ведения и родоразрешения беременной с двойней при расположении одного из плодов в рудиментарном роге. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, результатов клинических и инструментальных исследований беременной на основании обменной карты беременной и родильницы, истории родов ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень). Продемонстрированный клинический случай нетипичного расположения плода в рудиментарном роге при многоплодной беременности после ВРТ является достаточно редким осложнением гестационного периода. Затруднения при своевременной постановке диагноза связаны с отсутствием четкой визуализации при ультразвуковом исследовании. Своевременно поставленный диагноз в сложившейся экстренной ситуации позволил благоприятно завершить беременность как для матери, так и для плодов.

Ключевые слова: эктопическая беременность, рудиментарный рог, ультразвуковое исследование, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Хасанова В.В., Кукарская И.И., Шевлюкова Т.П., Легалова Т.В., Кукарская Е.Ю. Редкий случай сложности ультразвуковой диагностики эктопической беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 544–547. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201067

CASE REPORT

Rare case of difficulty in ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy after assisted reproductive technologies. Case report

Valentina V. Khasanova^{✉1}, Irina I. Kukarskaya^{1,2}, Tatyana P. Shevlyakova¹, Tatyana V. Legalova², Ekaterina Yu. Kukarskaya¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Perinatal Medical Centre, Tyumen, Russia

Abstract

Ectopic pregnancy is one of the most frequent and serious complications when using assisted reproductive technologies (ART). Difficulties in diagnosing ectopic pregnancy after ART are explained by atypical localization and ambiguous clinical picture. To analyze the clinical case of management and delivery of a pregnant woman words with twins when one of the fetuses is located in rudimentary horn. The retrospective analysis of anamnestic data, results of clinical and instrumental studies pregnant based on the exchange card of the pregnant woman and new mothers, birth history of the perinatal center of Tyumen. The clinical case of atypical placement of the fetus in the rudimentary horn in multiple pregnancies after ART is a fairly rare complication of the gestational period. Difficulties with timely diagnosis were associated with the lack of clear imaging during ultrasound examination. A timely diagnosis, in the current emergency situation, allowed the pregnancy to end favorably, both for the mother and for the fetus.

Keywords: ectopic pregnancy, rudimentary horn, ultrasound examination, assisted reproductive technologies

For citation: Khasanova VV, Kukarskaya II, Shevlyakova TP, Legalova TV, Kukarskaya EYu. Rare case of difficulty in ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy after assisted reproductive technologies. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 544–547. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201067

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хасанова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинко-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО ТюмГМУ. E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3764-5086

Кукарская Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинко-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО ТюмГМУ, глав. врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», гл. акушер-гинеколог Департамента здравоохранения Тюменской области. ORCID: 0000-0002-8275-3553

Шевлюкова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ. ORCID: 0000-0002-7019-6630

Легалова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». ORCID: 0000-0001-7510-3619

Кукарская Екатерина Юрьевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТюмГМУ. ORCID: 0000-0001-5787-7581

✉Valentina V. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University. E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3764-5086

Irina I. Kukarskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University, Perinatal Medical Centre. ORCID: 0000-0002-8275-3553

Tatyana P. Shevlyakova – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. ORCID: 0000-0002-7019-6630

Tatyana V. Legalova – Cand. Sci. (Med.), Perinatal Medical Centre. ORCID: 0000-0001-7510-3619

Ekaterina Yu. Kukarskaya – Resident, Tyumen State Medical University. ORCID: 0000-0001-5787-7581

Введение

Внематочная беременность (ВБ) – одно из наиболее частых и серьезных осложнений при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Аспекты последствий ВБ как медицинские, так и юридические [1] общеизвестны и самый грозный из них – ее прерывание с развитием массивной кровопотери, требующей зачастую оказания высокотехнологичной помощи [2]. Частота наступления эктопической беременности (ЭБ) у женщин, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), достигает 2–10% случаев, что в несколько раз превышает частоту ВБ в общей популяции. Особенность ЭБ после ЭКО – увеличение редких форм [3]. К ним относится кроме яичниковой, межъяичниковой, брюшной, шеечной беременность в рудиментарном роге матки, частота которой составляет около 0,5–0,9% случаев [4], а сочетание маточной беременности и ВБ встречается еще реже (1 случай на 4 тыс. беременностей) [5].

Рост частоты ЭБ объясняется следующими факторами: увеличение распространенности воспалительных процессов внутренних половых органов; возрастание числа хирургических вмешательств на маточных трубах, которые проводятся с целью восстановления репродуктивной функции; увеличение числа женщин, пользующихся внутриматочными контрацептивами; распространение практики ЭКО [6, 7].

В рудиментарном роге матки существуют довольно благоприятные условия для имплантации плодного яйца по сравнению с иными локализациями в связи с тем, что слизистая оболочка рудимента является более полноценной, чем в трубе [8, 9]. В большинстве случаев в слизистой рудиментарного рога матки не происходит фазы десквамации [10–12], что не препятствует имплантации плодного яйца. Соединительная ткань в рудиментарном роге обычно преобладает над мышечной, сосудистая же сеть выражена недостаточно, поэтому, как и при других формах ВБ, условий для ее пролонгирования до срока физиологической зрелости плода недостаточно. В результате прогрессирующий рост плодного яйца приводит к истончению рога и постепенной перфорации его ворсинами. Этот процесс обычно приводит к разрыву плодотомии и досрочному завершению беременности как в ранние сроки гестации [10, 12, 13], так и вплоть до преждевременных родов [14], мертворождения [15]. Однако описаны и случаи доношивания беременности в рудиментарном роге до срока физиологической зрелости плода [13, 16].

Сложности диагностики ЭБ после ВРТ объясняются нетипичной локализацией и неоднозначной клинической картиной. Практический интерес к данной патологии связан не только с редкой встречаемостью этой формы ЭБ, но и с грозными осложнениями, такими как разрыв матки и материнская смертность. Описанный авторами статьи клинический случай одновременного развития беременности двойней в матке и рудиментарном роге после ВРТ демонстрирует благоприятный исход беременности как для матери, так и для плодов.

Описание клинического случая

Беременная Н. 37 лет поступила в акушерский стационар ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) в экстренном порядке, доставлена бригадой скорой медицинской помощи 05.12.18 на сроке беременности 27,2 нед с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, вздутие живота, задержку стула в течение 3 дней.

Из анамнеза: женщине предстояли первые роды от 3-й беременности. Первая беременность в 2009 г. завершилась регрессирующей беременностью в 7–8 нед, выполнена чистка матки (abrasio cavi uteri), осложнилась кровотечением, перфорацией матки (обнаружена перфорация матки на диагностической лапароскопии в 2015 г., расширение

Рис. 1. Скрининговое УЗИ плодов. Дихориальная диамниотическая двойня. Расположение 2-го плода за пределами матки, в рудиментарном роге не визуализируется.



объема операции до лапаротомии, ушивание старого перфоративного отверстия в дне матки). Вторая беременность в 2011 г. – самопроизвольный выкидыш на раннем сроке без осложнений. 2016–2017 гг. – неудачные попытки ЭКО. Третья беременность в 2018 г. – настоящая.

Настоящая беременность желанная, брак зарегистрирован. В женской консультации на учете состояла с 5–6 нед. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания с 13–14 нед беременности. В 16 нед на ультразвуковом исследовании (УЗИ) диагностирована истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), скорректирована акушерским пессарием. В 17–18 нед пациентка перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию с повышением температуры тела до 37,8°C, получала противовирусное и симптоматическое лечение. В 24–25 нед она находилась на стационарном лечении по поводу угрожающих преждевременных родов (получала токолитическую терапию и профилактику синдрома дыхательных расстройств плода).

Первый ультразвуковой и биохимический скрининг больная прошла 31.08.2018, заключение: дихориальная диамниотическая двойня, размеры плодов соответствуют 13 нед + 3 дня. Предложение хориона 1-го плода.

Второе скрининговое УЗИ пациентка выполнила 12.10.2018, заключение: дихориальная диамниотическая двойня. Эхографические размеры 1-го плода соответствуют 18,5 нед беременности. Нельзя исключить врожденный порок сердца: правая (двойная?) дуга аорты. Предложение плаценты 1-го плода. Эхографические размеры 2-го плода соответствуют 18,6 нед беременности. Выраженное маловодие. Оценка анатомии 2-го плода крайне затруднена из-за выраженного маловодия. Плацентопатия 2-го плода с кистозными изменениями, гиперэхогенными включениями (рис. 1).

История жизни пациентки: материально-бытовые условия удовлетворительные. Туберкулез, ВИЧ-инфекцию, гепатиты отрицала. Из перенесенных заболеваний отмечала простудные. Травм, гемотрансфузий не было. Операции: 2015 г. – диагностическая лапароскопия по поводу бесплодия, осложнилась тем, что обнаружили старую прикрытую перфорацию тела матки, произвели лапаротомию, ушивание перфоративного отверстия.

Акушерский статус при поступлении в стационар: живот увеличен за счет беременной матки овоидной формы, вздут, матка при пальпации возбудима, расслаблялась. Положение плодов и предлежание определить не представлялось возможным. Выделения из половых путей слизисто-сукровичные.

Выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование, пациентка прошла консультирование смежными

специалистами. Наблюдались некоторые отклонения параклинических показателей. Общий анализ крови показал анемию средней степени тяжести. В биохимическом анализе крови отмечены повышение активности трансаминаз, С-реактивного белка, гипопротеинемия. В общем анализе мочи – незначительная протеинурия.

При УЗИ выявлено: предлежание обоих плодов головное. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 1-го плода составляет 145 уд/мин, 2-го – 160 уд/мин. Плацента 1-го плода расположена по передней стенке матки по краю внутреннего зева, 2-го – по передней стенке матки с переходом в дно и заднюю стенку матки с расширением межворсинчатого пространства до 5–6 мм. Миометрий в области дна матки четко не визуализировался из-за выраженного вздутия кишечника. Данных по гематоме на момент осмотра не обнаружено.

Беременная получила консультации от терапевта – выставлен диагноз: метеоризм, запоры беременных, гиперферментемия сложного генеза; от хирурга – рекомендована симптоматическая терапия.

На основании осмотра, клинических и лабораторных данных, выставлен клинический диагноз: беременность 27,3 нед. Дихориальная диамниотическая двойня. Головное предлежание обоих плодов. Отягощенный акушерский анамнез (ОАА). Рубец на матке после перфорации. Бесплодие 2-й степени (Sterilitas II), 7 лет. ВРТ: ЭКО. Предлежание плаценты 1-го плода без кровотечения. Дисфункция плаценты. Маловодие 2-го плода. ИЦН. Акушерский пессарий (снят). Ложные схватки до 37 нед беременности. Резус-отрицательная кровь. Анемия средней степени. Метеоризм. Запоры беременных. Гиперферментемия сложного генеза.

Учитывая угрозу преждевременного начала родовой деятельности, назначена токолитическая терапия и проведен 2-й курс профилактики синдрома дыхательных расстройств плода, а принимая во внимание анемию средней степени, рекомендована антианемическая терапия.

10.12.2018 у пациентки появились боли в животе при смене положения тела, преимущественно в правых отделах. При пальпации живота отмечалась резкая болезненность в правых его отделах ближе к правому подреберью. Матка при пальпации возбудима, резко болезненна в правых отделах. Сердцебиение плодов выслушивалось. В экстренном порядке выполнено УЗИ: головное предлежание 1-го плода. ЧСС 158 уд/мин. Поперечное положение 2-го плода. ЧСС 122 уд/мин. Околоплодные воды у 2-го плода не определялись, осмотр затруднен. Плацента в области дна и справа, визуализировался гипоехогенный участок, похожий на отслойку. Четко в полости матки 2-й плод не определялся.

Выставлен диагноз: беременность 28 нед. Дихориальная диамниотическая двойня. Головное предлежание обоих плодов. ОАА. Sterilitas II (7 лет). ВРТ: ЭКО. Рубец на матке после перфорации. Угрожающий разрыв матки по рубцу. Дисфункция плаценты. Предлежание плаценты 1-го плода без кровотечения. Маловодие 2-го плода. ИЦН. Акушерский пессарий (снят). Резус-отрицательная кровь. Анемия средней степени.

Учитывая результат УЗИ, болевой синдром, данные анамнеза (перфорация матки в 2009 г., ушивание места перфорации в 2015 г.), клинику угрожающего разрыва матки по рубцу, решено родоразрешить женщину путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

В экстренном порядке 10.12.18 в 12.50 пациентке под эндотрахеальной анестезией выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте по Дерфлеру. На 5-й минуте от начала операции за головку извлекли живого недоношенного 1-го ребенка женского пола с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов, весом 884 г, ростом 36 см. Плодный пузырь и 2-й плод в полости матки не обнаружены. В области правых отделов матки обнаружили перерастянутый рудимен-

тарный рог, при осмотре произошел разрыв его стенки. В ране обнаружены плацентарная ткань и плодный пузырь 2-го плода. Вскрыли, околоплодных вод (светлые) практически не было, за ножки на 6-й минуте извлекли 2-го живого недоношенного ребенка мужского пола в тяжелом состоянии с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов, весом 900 г, ростом 31 см, с выраженной деформацией костей черепа справа. Рудиментарный рог удален. Плацента отделена с трудом. При ревизии обнаружен рубец в дне матки после старой перфорации, прикрытый сальником.

Заключительный диагноз: преждевременные оперативные первые роды в 28 нед. ОАА. Sterilitas II (7 лет). ВРТ: ЭКО. Рубец на матке после перфорации. Аномалия развития матки: двурогая матка (uterus bicornis rudimentarius). ЭБ. Маточная беременность (головное предлежание 1-го плода). Беременность в рудиментарном роге 2-го плода. Дисфункция плаценты. Недостаточный рост обоих плодов. Маловодие 2-го плода. Предлежание плаценты без кровотечения. ИЦН. Акушерский пессарий (удален). Резус-отрицательная кровь. Анемия средней степени. Кесарево сечение в нижнем сегменте по Дерфлеру. Адгезивный пельвиоперитонит. Кровопотеря 3300 мл. Швы по Донати №8. Дренирование брюшной полости. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов аппаратом Cell Saver. Гемотрансфузия. Плазматрансфузия.

Микроскопическое описание: в материале имеется истонченная стенка волокнистого строения с зоной плацентации. При окраске по Ван Гизону волокна окрашены кирпичным цветом, что свидетельствует об отсутствии гладких мышц, наличии 100% коллагена.

В послеродовом периоде проводились утеротоническая, антибактериальная, инфузионная, анальгетическая терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, коррекция электролитных нарушений и прием гепатопротекторов.

Пациентку 20.12.2018 выписали домой в удовлетворительном состоянии. Дети остались на лечении в детской реанимации.

Обсуждение

Диагностика данной формы ВБ представляет определенные трудности. Беременность в роге матки диагностируется примерно к 12–16-недельному сроку и, как правило, после разрыва плодместилища и редко в период прогрессирования беременности в рудиментарном роге, которая, по данным литературы, приводит к разрыву рога в 90% случаев [3, 17]. Прерывание беременности обычно сопровождается появлением острого приступа болей в животе и нарастанием картины внутреннего кровотечения, угрожающего жизни больной [3, 16, 17].

Диагноз ЭБ пациентке поставили впервые только во время кесарева сечения. В матке обнаружен живой недоношенный 1-й ребенок женского пола, 2-й плод в полости матки не найден, он находился в области правых отделов матки за пределами ее полости на внешней поверхности (перерастянутый рудиментарный рог, в нем плод и плацентарная ткань).

Затруднения постановки диагноза на амбулаторном этапе связаны с отсутствием четкой визуализации данного состояния при УЗИ, невозможностью диагностики наружно-внутриутробными акушерскими методами исследования. Со срока второго скрининга по данным УЗИ диагностировали неблагоприятное развитие 2-го из двойни плода, выраженное маловодие 2-го плода. Однако, учитывая нормальное сердцебиение плода, массо-ростовые показатели в пределах нормы, данные доплерометрии, – это состояние не требовало пересмотра акушерской тактики в плане ведения беременности.

О том, что 2-й плод развивался за пределами полости матки, говорят неоднократные жалобы пациентки во время беременности, связанные с угрозой прерывания, а так-

же жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Все это свидетельствует о развитии плода в сторону брюшной полости и механическом давлении на внутренние органы по мере увеличения срока беременности и размеров плодов и матки.

Заключение

Продemonстрированный авторами клинический случай нетипичного расположения плода в рудиментарном роге при многоплодной беременности после ВРТ, при котором беременность прогрессировала вплоть до 28 нед, является достаточно редким осложнением гестационного периода. Возможно, ключевую роль сыграл фактор проведения ЭКО. Затруднения при своевременной постановке диагноза связаны с отсутствием четкой визуализации при УЗИ. Кроме того, заслуживает внимания стертость клинической картины прерывания беременности, которая была замаскирована под хирургическую патологию, что создало определенные сложности при проведении дифференциальной диагностики.

В возникшей экстренной ситуации своевременно выставленный правильный диагноз, выбранная верная тактика ведения и родоразрешения беременной закончились рождением хоть и недоношенных, но живых и жизнеспособных детей с минимальным риском для здоровья и жизни женщины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

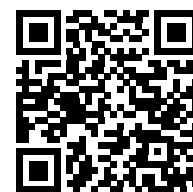
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/ References:

1. Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Кукарская Е.Ю., Галиева Г.Д. Медицинские ошибки при оказании акушерско-гинекологической помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5:196 [Mateikovitch EA, Shevlyukova TP, Kukarskaia Elu, Galieva GD. Meditsinskie oshibki pri okazanii akushersko-ginekologicheskoi pomoshchi. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;5:196 (in Russian)].
2. Фомина И.В., Кукарская И.И., Шевлюкова Т.П., Легалова Т.В. Тромбоэластометрия в акушерском стационаре. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:59 [Fomina IV, Kukarskaia II, Shevlyukova TP, Legalova TV. Tromboelastometriia v akusherskom statsionare. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2017;4:59 (in Russian)].
3. Измаилова М.К. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения. *Практическая медицина*. 2013;7(76):161-2 [Izmailova MK. Ektopicheskaia beremennost' posle ekstrakorporal'nogo oplodotvorenii. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;7(76):161-2 (in Russian)].
4. Зверко В.Л., Бут-Гусаим Л.С., Белуга М.В., и др. Редкий случай двойни с расположением одного плода в рудиментарном роге матки. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010;4(32):102-3 [Zverko VL, But-Gusaim LS, Beluga MV, et al. Redkii sluchai dvoyni s raspolozheniem odnogo ploda v rudimentarnom roge matki. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;4(32):102-3 (in Russian)].
5. Гуляева Л.И., Дудник В.В., Озерская И.А. Случай сочетания прогрессирующей маточной и внематочной беременности. *Ультразвуковая диагностика*. 2000;2:96-8 [Guliaeva LI, Dudnik VV, Ozerskaia IA. Sluchai sochetanii progressiruiushchei matochnoi i vnematochnoi beremennosti. *Ultrazvukovaia diagnostika*. 2000;2:96-8 (in Russian)].
6. Andrade AG, Rocha S, Marques CO, et al. Ovarian ectopic pregnancy in adolescence. *Clin Case Rep*. 2015;3(11):912-5.
7. Bazan-Ruiz S, Anchayhua-Cucchi J, Ruiz-Leud M, Castillo-Pulido P. Complicated ovarian ectopic pregnancy in the second trimester of pregnancy: report of a case. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(8):494-8.
8. Баисова Б.И. Гинекология. Под ред. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2018 [Baisova BI. Gynecology. Ed. by Saveleva GM, Breusenko VG. Moscow: GEOTAR-MED, 2018 (in Russian)].
9. Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Sero VN. Emergency care in obstetrics and gynecology: quick guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
10. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. М.: Медицинская книга, 2003 [Aylamazyan EK, Ryabtseva IT. Emergency care for extreme conditions in gynecology. Moscow: Medical book, 2003 (in Russian)].
11. Дуда В.И., Дуда И.В. Клиническая гинекология. В 2 т. Минск: Высшая школа, 2004 [Duda VI, Duda IV. Clinical gynecology. V 2 t. Minsk: Higher school, 2004 (in Russian)].
12. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Podzolkova NM, Glazkova OL. Symptom. Syndrome. Diagnosis. Differential diagnostics in gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
13. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность. М.: Практическая медицина, 2007 [Guriev TD, Sidorova IS. Ectopic pregnancy. Moscow: Practical medicine, 2007 (in Russian)].
14. Фомина И.В., Полякова В.А., Пыленко Н.В., Абукейримова А.К. Преждевременные роды: куда двигаться дальше? *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;12-4(66):124-7 [Fomina IV, Polyakova VA, Pylenko NV, Abukerimova AK. Prezhdevremennnye rody: kuda dvigat'sia dal'she? *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2017;12-4(66):124-7 (in Russian)].
15. Чабанова Н.Б., Хасанова В.В., Шевлюкова Т.П., и др. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска. *Университетская медицина Урала*. 2015;1(2-3):60-2 [Chabanova NB, Khasanova VV, Shevlyukova TP, et al. Antenatal'naia gibel' ploda: prichiny, faktory riska. *Universitetskaia meditsina Urala*. 2015;1(2-3):60-2 (in Russian)].
16. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Kulakov VI, Saveleva GM, Manukhin IB. Gynecology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
17. Козаченко И.Ф., Аракелян А.С., Фархат К.Н., Адамьян Л.В. Клинический случай эктопической беременности в рудиментарном роге матки (описание случая). *Проблемы репродукции*. 2016;3:129-35 [Kozachenko IF, Arakelian AS, Farkhat KN, Adamian LV. Klinicheskii sluchai ektopicheskoi beremennosti v rudimentarnom roge matki (opisanie sluchaia). *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2016;3:129-35 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эктопическая беременность как осложнение после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай

М.А. Киёк✉

ООО «Медицинский центр “XXI век”», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Внематочная беременность (ВБ) является редким и грозным осложнением вспомогательных репродуктивных технологий. Особенности ВБ после вспомогательных репродуктивных технологий являются высокая частота редких нетипичных форм эктопической беременности (ЭБ), отсутствие специфической клинической картины и высокая вероятность повторных ВБ, что создает определенные трудности в плане диагностики. Интерстициальная беременность встречается в 1–6% случаев от всех ЭБ и 7,3% от ЭБ в программах экстракорпорального оплодотворения. Анатомические особенности кровоснабжения в интрамуральном отделе маточной трубы обеспечивают благоприятные условия для прогрессирования беременности в среднем до 10 нед гестации, имитируя маточную беременность. Ворсины хориона, прорастая в толщу миометрия, создают высокий риск профузного внутрибрюшного кровотечения. В статье представлен клинический случай редкой формы ЭБ в интерстициальном отделе маточной трубы после экстракорпорального оплодотворения у пациентки, ранее перенесшей 2 сальпингэктомию вследствие трубных беременностей. Данный клинический пример показывает, насколько важны точная диагностика и своевременное оказание высококвалифицированной специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, внематочная беременность, осложнения, факторы риска

Для цитирования: Киёк М.А. Эктопическая беременность как осложнение после вспомогательных репродуктивных технологий. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 548–551. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201083

CASE REPORT

Ectopic pregnancy as a complication after assisted reproductive techniques. Case report

Marina A. Kiyok✉

Medical Center “XXI Century”, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Ectopic pregnancy (EP) is a rare and severe complication of assisted reproductive techniques (ART). A specific feature of EP after ART is a high frequency of rare atypical forms of EP, the absence of a specific clinical picture and a high probability of recurrent EP, which makes certain difficulties in terms of diagnosis. Interstitial pregnancies occur in 1–6% of all ectopic pregnancies and in 7.3% cases of EB which were the results of in vitro fertilization programs (IVF). The anatomical features of the blood supply in the intramural segment of the fallopian tube provide favorable conditions for the progression of pregnancy on the average up to 10 weeks of gestation, simulating the intra-uterine pregnancy. Chorionic villi, growing into the thickness of the myometrium, create a high risk of profuse intra-abdominal bleeding. The article presents a clinical case of a rare form of ectopic pregnancy in the interstitial segment of the fallopian tube after IVF. The patient had previously undergone a bilateral salpingectomy by tubal pregnancies. This clinical example shows the meaning of precise diagnosis and timely provision of highly qualified specialized medical care.

Keywords: assisted reproductive techniques, ectopic pregnancy, complications, risk factors

For citation: Kiyok MA. Ectopic pregnancy as a complication after assisted reproductive techniques. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 548–551. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201083

Введение

В настоящее время репродуктивная медицина активно развивается и широко внедряет в практику различные методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), направленных на преодоление бесплодия в супружеских парах. Несмотря на то, что ВРТ являются высокотехнологичным направлением в медицине, они не лишены негативных последствий. Среди осложнений ВРТ в ургентной гинекологии выделяют следующие неотложные состояния: синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность, апоплексия яичника, перекрут яичника, гнойно-септические осложнения, эктопическая беременность (ЭБ) [1, 2].

Внематочная беременность (ВБ) является редким и грозным осложнением ВРТ. По данным разных авторов, на долю ЭБ приходится 2–10% осложнений после ВРТ. Для

сравнения частота ВБ в популяции составляет 1,2–1,4% случаев от общего числа беременностей и 0,8–2,4% от родов [3]. Также следует отметить, что возрастает риск повторной ВБ, которая, по результатам различных исследований, составляет от 10 до 30% случаев [4]. Так, в литературе описаны примеры брюшной и яичниковой беременности у одной пациентки вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в ее анамнезе присутствуют 2 тубэктомии по поводу трубных беременностей [5].

В структуре причин материнской смертности за 2018 г. ВБ с летальным исходом занимает 7-е место в России и 4–5-е – в цивилизованных странах, составляя 4,1 и 7,4% соответственно. За 2018 г., по статистическим данным, всего зафиксировано 7 случаев ВБ с летальным исходом, в 5 из них причиной смерти было массивное внутрибрюшное кровотечение, в 2 причиной послужили экстрагениталь-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Киёк Марина Александровна – врач акушер-гинеколог ООО «Медицинский центр “XXI век”». E-mail: kiyokma@mc21.ru

✉ Marina A. Kiyok – obstetrician-gynecologist, Medical Center “XXI Century”. E-mail: kiyokma@mc21.ru

ные заболевания (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, осложненный тромбоэмболией легочной артерии, ВИЧ-инфекция) [6].

Существует большое количество факторов риска, способствующих ретроградной миграции плодного яйца, наиболее распространенными из которых являются: хронические воспалительные заболевания органов малого таза; различные диагностические и лечебные хирургические манипуляции; ЭБ в анамнезе; реконструктивные операции на маточных трубах; использование внутриматочных контрацептивов; врожденные аномалии развития матки; миома матки; наружный генитальный и внутренний эндометриоз; спаечный процесс органов малого таза; различные эндокринные факторы, способствующие нарушению рецептивности эндометрия, а также изменению процессов децидуализации и имплантации оплодотворенной яйцеклетки; использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в протоколе стимуляции овуляции; гиперстимуляция яичников; интенсивная прогестероновая поддержка лютеиновой фазы; вспомогательный хэтчинг эмбриона; методика переноса и качество эмбрионов; курение; возраст пациентки [7].

Особенностью ВБ после ВРТ в отличие от ЭБ, наступившей спонтанно, является увеличение редких форм, таких как интерстициальная беременность, беременность в культе маточной трубы, гетеротопическая беременность, шеечная беременность, беременность в области рубца на матке, яичниковая беременность. При этом необходимо отметить, что течение ВБ носит переменный характер и не имеет клинических симптомов на ранних сроках беременности, вследствие чего создает определенные трудности в плане диагностики. В этих условиях важное значение имеет своевременная диагностика ВБ. В среднем ВБ после ВРТ диагностируется через 23–46 дней после переноса эмбриона при отсутствии плодного яйца (ПЯ) в полости матки и положительном результате анализа крови на β -субъединицы хорионического гонадотропина человека [8]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выделяют ряд неспецифических эхографических признаков ВБ: отсутствие плодного яйца в полости матки, ультразвуковые признаки гипохорического образования в проекции маточных труб, утолщение эндометрия вследствие децидуальной реакции, обнаружение «ложного» плодного яйца, расположенного междодедуально и представляющего собой локальное скопление жидкости в полости матки между листками эндометрия, в отличие от эксцентрично расположенного истинного плодного яйца, наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве. Абсолютным признаком ВБ является определение плодного яйца вне полости матки с желточным мешком и элементами эмбриона (специфичность составляет 100%) [9–11]. Вместе с тем нормальная эхографическая картина органов малого таза при ВБ встречается в 10–30% случаев и зависит от локализации плодного яйца, вероятности прогрессирования и срока беременности [12]. Определенные трудности в диагностике встречаются при интерстициальной трубной беременности. Анатомические особенности кровоснабжения маточных углов создают условия для прогрессирования беременности в среднем до 10-й недели, имитируя таким образом маточную беременность. Данная патология встречается в 1–6% случаев от всех ЭБ и 7,3% от ЭБ в программах ЭКО [13, 14]. Кроме того, в 27% случаев беременностей, индуцированных ЭКО, у женщин, ранее перенесших сальпингоэктомию, наступает беременность в интрамуральном отделе маточной трубы [15]. При эхографическом исследовании особенностью данной формы являются визуализация интерстициального тяжа в виде экзогенной промежуточной линии между плодным яйцом и эндометрием или эксцентричная локализация ПЯ по отношению к М-эхо, а также локализация ПЯ латерально в толще миометрия.

Этический аспект: от пациентки получено информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Описание клинического случая

Пациентка Н. 35 лет 03.05.2021 обратилась в гинекологическое отделение Медицинского центра «XXI век» с жалобами на тянущие боли внизу живота неинтенсивного характера, скудные кровянистые выделения накануне вечером.

Из гинекологического анамнеза: одна спонтанная беременность в 24 года (2010 г.), завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути, правосторонняя тубэктомия справа в октябре 2018 г. по поводу ВБ. На этапе прегравидарной подготовки провели необходимое обследование: диагностика на инфекции, передаваемые половым путем, гормональное исследование, УЗИ органов малого таза, биопсия эндометрия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, эхогистеросальпингография. По результатам гистологического исследования аспирата полости матки выявили эндометрий пролиферативного вида с очагами секреторноподобной трансформации, склерозом сосудов и стромы, участками обратного развития функционального слоя. Данные иммуногистохимического заключения: морфологические изменения в эндометрии обусловлены хроническим эндометритом без признаков активности со слабовыраженным аутоиммунным компонентом. Эхогистеросальпингография: признаки непроходимости левой маточной трубы. В результате обследования установлен диагноз: бесплодие II, трубно-перитонеальное. Хронический эндометрит. Овуляторная дисфункция. Недостаточность лютеиновой фазы. Для дальнейшего лечения пациентку направили в отделение ВРТ стороннего учреждения. На этапе подготовки к программе ЭКО в августе 2020 г. наступает спонтанная ВБ, закончившаяся левосторонней тубэктомией. После реабилитационного периода через 7 мес пациентка вступает в протокол ЭКО.

Из анамнеза заболевания: беременность наступила методом ЭКО в отделении ВРТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Из выписного эпикриза: стимуляцию суперовуляции провели в коротком цикле антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона – гонадолиберина (ганиреликс), рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном, подготовка эндометрия прошла с использованием эстрадиола гемигидрата, микронизированного прогестерона. Выполнена трансвагинальная пункция 4 фолликулов, получены 2 ооцита, 1 эмбрион, перенос 1 эмбриона на 5-е сутки развития. Через 21 день после подтверждения беременности по данным биохимического исследования крови (β -субъединицы хорионического гонадотропина человека 46 000 МЕ/л от 20.04.2021) и УЗИ органов малого таза от 29.04.2021 (в полости матки 1 плодное яйцо диаметром 4 мм, свободной жидкости в позадиматочном пространстве не обнаружено, структура яичников не изменена) пациентку выписали в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача акушера-гинеколога по месту жительства. Рекомендации при выписке: прием витаминов с фолиевой кислотой 400 мкг/сут, калий йодид 200 мкг/сут, витамин D 1000 МЕ/сут, эстрадиола гемигидрат по 3,0 мг/сут трансдермально, дидрогестерон 20 мг 3 раза в день.

Объективный статус при обращении пациентки: состояние удовлетворительное, живот мягкий, не вздут, в зеркалах слизистые физиологического цвета, выделения прозрачные. По данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным доступом отмечены нормальное положение матки (anteflexion), контуры ровные, форма матки грушевидная, размерами 52,5×39,9×48,3 мм; миометрий гомогенный, эндометрий

Рис. 1. ЭБ, плодное яйцо с желточным мешком.

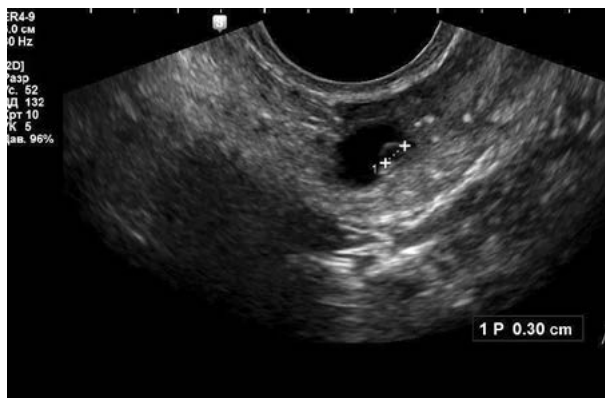


Рис. 2. Прогрессирующая ЭБ, экзогенное кольцо вокруг эконегативного содержимого.



секреторного типа толщиной 15,0 мм; полость матки ровная, не деформирована, не расширена, данных о плодном яйце в полости матки не обнаружено, шейка матки – экоструктура однородная; в проекции левого маточного угла в толще миометрия определяется гипоехогенное округлое образование размерами 13,5×8,5 мм с внутренне расположенной кольцевидной гиперэхогенной структурой диаметром 3,0 мм и включением повышенной эхогенности с четкими эхографическими признаками сердцебиения (плодное яйцо с живым эмбрионом и неэмбриональными структурами). Структура яичников не изменена. Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве в количестве до 5,2 мл. Заключение: эхографические признаки прогрессирующей ЭБ (рис. 1, 2).

Пациентка госпитализирована в экстренном порядке в гинекологическое отделение ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой медицинской помощи им. И.И. Джанелидзе». Данные инструментальных методов исследования при поступлении в стационар: тело матки ante flexio, длина 5,5 см; переднезадний размер 3,5 см; ширина 4,5 см. Структура миометрия однородная. Эндометрий 1,5 см. Полость матки не расширена, не деформирована. Слева от матки лоцируется расширенный участок трубы, содержащий анэхогенное образование диаметром 1,4 см, возможно, плодное яйцо. Свободная жидкость в малом тазу определяется минимально (до 0,5 мл). Учитывая анамнез, подозрение на редкую форму ЭБ, пациентке решили провести чревосечение. Операция состоялась 04.05.2021, лапаротомия. Иссечение левого трубного угла. Под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля выполнена лапаротомия по Пфанненштилю. В брюшной полости около 400 мл светлой крови со сгустками. Матка чуть больше нормальных размеров, серозная оболочка не изменена. Яичники не изменены, маточные трубы отсутствуют. В области левого трубного угла определяется дефект стенки, кровоточит, содержит хориальную ткань. Другие органы брюшной полости, доступные осмотру, без патологии. Выполнены частичное иссечение трубного угла, ушивание дефекта двурядным викриловым швом. Гемостаз полный. Брюшная полость санирована, дренирована через контрапертуру. Брюшная стенка ушита послойно. Послеоперационный диагноз: нарушенная ЭБ в трубном углу матки слева. Препарат: плодное яйцо. При гистологическом исследовании обнаружены ворсины хориона, ткани миометрия. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Описанный клинический случай является примером ЭБ, причиной которой могли стать перечисленные факторы риска (хронический эндометрит, сальпингоэктомии по

поводу трубных беременностей в анамнезе, интенсивная прогестероновая поддержка лютеиновой фазы). Необходимо также учитывать наличие рубца на матке после иссечения трубного угла как дополнительный фактор риска имплантации плодного яйца и наступления беременности в области рубца. Все перечисленные факторы не снижают вероятность наступления ВБ в перспективе у данной пациентки.

Заключение

Отсутствие специфической клинической картины затрудняет своевременную диагностику ВБ, увеличивая риски репродуктивных потерь населения, что требует не только высокой точности диагностики и оказания своевременной медицинской высококвалифицированной помощи, но и активных профилактических мероприятий на этапе планирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

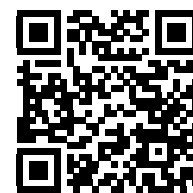
Литература/References

- Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: МИА, 2005 [Kulakov VI, Leonov BV, Kuzmichev LN. Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies Moscow: MIA, 2005 (in Russian)].
- Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. 6th edition. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
- Аникин С.С., Лившиц И.В., Рыбалка А.Н. Этиопатогенез трубной беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщин. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2012;2(3-4):4-9 [Anikin SS, Livshits IV, Rybalka AN. Etiopatogenez trubnoi beremennosti i ee vliyanie na reproduktivnoe zdorovie zhenshchin. *Krymskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi meditsiny*. 2012;2(3-4):4-9 (in Russian)].
- Хузижанов Ф.В., Ганиева Г.Р. Современные аспекты распространенности внематочной беременности среди женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2019;12(180):64-9 [Khuzikhanov FV, Ganieva GR. Sovremennye aspekty rasprostranennosti vnematochnoi beremennosti sredi zhenshchin reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;12(180):64-9 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2019.12.15
- Востриков В.В., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Горбачева Т.И. Трудности диагностики редких форм эктопической беременности после ВРТ (клинические случаи). *Бюллетень медицинской науки*. 2018;2(10):81-4 [Vostrikov VV, Markova EA, Kuznetsova TA, Gorbacheva TI. Trudnosti diagnostiki redkikh form ektopicheskoi beremennosti posle VRT (klinicheskie sluchai). *Biulleten meditsinskoi nauki*. 2018;2(10):81-4 (in Russian)].
- Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И., и др. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году (методическое письмо). М.: Минздрав РФ, 2018 [Phillipov OS, Guseva EV, Malysheva AI, et al. Maternal mortality in the Russian Federation in 2018 (methodological letter). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018 (in Russian)].
- Давыдов А.И., Рубина Е.В., Шахламова М.Н. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения: факторы риска и патофизиологические механизмы. *Во-*

- просы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;16(2):50-8 [Davydov AI, Rubina EV, Shahlamova MN. Ektopicheskaia beremennost' posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia: faktory riska i patofiziologicheskie mekhanizmy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16(2):50-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2017-2-50-58
8. Исмаилова М.К. Эktopическая беременность после экстракорпорального оплодотворения. *Практическая медицина*. 2013;7(76):161-2 [Ismailova MK. Ektopicheskaia beremennost' posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia. *Prakticheskaiia meditsina*. 2013;7(76):161-2 (in Russian)].
 9. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность. *Практическая гинекология*. М.: Практическая медицина, 2007 [Guriev TD, Sidorova IS. Ectopic pregnancy. Moscow: Practical medicine, 2007 (in Russian)].
 10. Демидов В.И., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990 [Demidov VI, Zykin BI. Ultrasound diagnostics in gynecology. Moscow: Medicine, 1990 (in Russian)].
 11. Соломатина А.А., Наumenko А.А., Коновалова А.В., Тюменцева М.Ю. Интерстициальная локализация внематочной беременности. *Клиника, диагностика, лечение. Акушерство и гинекология*. 2011;6:76-80 [Solomatina AA, Naumenko AA, Konovalova AV, Tiumentseva Miu. Interstitialnaia lokalizatsiia vnematochnoi beremennosti. *Klinika, diagnostika, lechenie. Akusherstvo i ginekologija*. 2011;6:76-80 (in Russian)].
 12. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций. В 2 ч. 3-е изд. М.: Видар-М, 2014 [Bulanov MN. Ultrasound gynecology: a course of lectures. In. 2 parts. 3rd edition. Moscow: Vidar-M, 2014 (in Russian)].
 13. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1999;72(2):207-15.
 14. Pisarska MD, Carson SA. Incidence and risk factors for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(1):2-8.
 15. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595-604.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Опыт органосохраняющего оперативного лечения женщин с диффузной формой аденомиоза III–IV стадии

А.А. Горпенко✉, В.Д. Чупрынин, А.В. Асатунова, Т.Ю. Смольнова, Н.А. Буралкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В популяции частота аденомиоза варьирует от 10 до 61%. Способы оперативного лечения заболевания являются предметом дискуссий. Гистерэктомия не может быть выполнена у пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию или сохранить матку. В связи с этим возрастает актуальность органосохраняющих операций при диффузных формах аденомиоза (ДАМ) с выраженными клиническими проявлениями.

Цель. Представить органосохраняющее оперативное лечение (метропластика) женщин с ДАМ III–IV стадии.

Материалы и методы. В отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» за период с января 2018 по июнь 2021 г. выполнено 30 органосохраняющих операций с применением метропластики у пациенток с ДАМ III–IV стадии.

Результаты. Выполнение аденомиоэктомии с последующей метропластикой имеет ряд преимуществ: возможность выполнения операции лапароскопическим доступом; двухслойная пластика стенки матки (по типу «сюртука») создает лучшие условия для формирования рубца на матке, тем самым снижает вероятность его несостоятельности.

Заключение. Метропластика может быть предложена женщинам с ДАМ III–IV стадии с выраженными клиническими проявлениями, которые ориентированы на сохранение матки и/или реализацию репродуктивной функции в последующем. Кроме того, после таких операций уменьшается болевой синдром, нормализуется менструальная функция, что улучшает качество жизни.

Ключевые слова: аденомиоз, метропластика, органосохраняющие операции на матке

Для цитирования: Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Асатунова А.В., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Опыт органосохраняющего оперативного лечения женщин с диффузной формой аденомиоза III–IV стадии. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 552–557. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201076

ORIGINAL ARTICLE

Experience of uterus-sparing surgical treatment in diffuse (stages III–IV) adenomyosis

Anton A. Gorpenko✉, Vladimir D. Chuprinin, Aleksandra V. Asaturova, Tatyana Yu. Smolnova, Natalia A. Buralkina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The frequency of adenomyosis varies from 10 to 61%. Currently used methods of surgical treatment of adenomyosis are discussable. A hysterectomy it is not appropriate for women who wish to realize reproductive function or spare the uterus. Now it is very important to perform uterus-sparing surgery for treatment diffuse adenomyosis with severe manifestation of symptoms. Adenomyomecomy with hysteroplasty is modern method of surgical treatment for repair uterus anatomy and functions.

Aim. To demonstrate methods of uterus-sparing surgical treatment in diffuse adenomyosis (stages III and IV).

Materials and methods. In Surgical Department of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology since January 2019 till June 2021 we performed 30 uterus-sparing adenomyomectomies with hysteroplasty in women with diffuse adenomyosis (stages III and IV).

Results. There are some advantages of adenomyomectomies with hysteroplasty: it is possible to perform this method laparoscopically assisted; also special performing double-flaps recovery of myometrium (like a “frock coat”) allow to avoid uterine scar defects and uterine rupture during pregnancy.

Conclusion. One of options of uterus-sparing surgical treatment for women with diffuse adenomyosis who wish to save their uterus and realize reproductive function is adenomyomectomy with hysteroplasty. Women who underwent this method notes pain relief and normalization of menstrual function and improvement life quality.

Keywords: adenomyosis, metroplasty, surgery, uterus conserving surgery

For citation: Gorpenko AA, Chuprinin VD, Asaturova AV, Smolnova TY, Buralkina NA. Experience of uterus-sparing surgical treatment in diffuse (stages III–IV) adenomyosis. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 552–557. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201076

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Горпенко Антон Александрович** – аспирант хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tohot@me.com

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Асатунова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Смольнова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: smoltat@list.ru

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

✉ **Anton A. Gorpenko** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: tohot@me.com

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Aleksandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Tatyana Yu. Smolnova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: smoltat@list.ru

Natalia A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Введение

Аденомиоз – доброкачественное гинекологическое заболевание [1]. Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. При этом характерным отличием от миомы матки является отсутствие капсулы и четких границ поражения (Л.В. Адамян, 2013).

Согласно классификации академика Российской академии наук Л.В. Адамян, диффузная форма аденомиоза (ДАМ) подразделяется на 4 стадии: I стадия – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки, II стадия – патологический процесс переходит на мышечные слои, III стадия – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова, IV стадия – вовлечение в патологический процесс помимо матки париетальной брюшины малого таза и соседних органов [2]. Клинически аденомиоз проявляется дисменореей, диспареунией, анемией, хронической тазовой болью и бесплодием.

В популяции частота аденомиоза варьирует от 10 до 61%. У 40% больных аденомиоз сочетается с другими формами эндометриоза [3]. По данным М. Bazot и соавт., опубликованным в журнале «Human Reproduction» в 2006 г., аденомиоз встречается в 34,6% случаев у больных глубоким инфильтративным эндометриозом, из них у 42,8% – колоректальным эндометриозом. Истинная частота аденомиоза, по данным литературы, неизвестна.

Оперативное вмешательство является единственным методом лечения ДАМ. Одним из распространенных способов консервативного удаления аденомиозного поражения является лапароскопическая аденомиозэктомия [4, 5]. Универсальным и действенным методом лечения ДАМ III–IV стадии является гистерэктомия [6], однако данный вид оперативного вмешательства не может быть выполнен у женщин, желающих реализовать репродуктивную функцию, или у пациенток, настойчиво желающих сохранить матку [7]. Становятся актуальными органосохраняющие операции, направленные не только на иссечение аденомиозного поражения, но и на восстановление функциональной способности матки, – так называемая метропластика (hysteroplasty). Н. Osada стал инициатором таких операций при аденомиозе (1998–2010 гг.). Хирургическое вмешательство представляет собой аденомиозэктомию с последующей метропластикой методом тройных лоскутов, выполняемую через лапаротомный доступ. По мнению Н. Osada (2018 г.), аденомиозэктомия сейчас на той стадии, когда оправданно предлагаются новые способы и методы проведения этой операции, однако возможности их выполнения ограничены и зависят от мастерства и опыта хирургов. Показания для аденомиозэктомии включают дисменорею, меноррагию, которые сложно купировать медикаментозно, бесплодие, невынашивание беременностей и желание сохранить матку и фертильность [8]. Также Н. Osada считает, что лапароскопически выполнять аденомиозэктомию можно при узловом аденомиозе, однако при диффузной форме отдается предпочтение лапаротомному доступу, чтобы максимально иссечь очаги поражения. При лапаротомии граница между пораженной и здоровой тканью определяется пальпаторно, при лапароскопии же судят по появлению диффузной кровоточивости из здорового миометрия. Кроме того, лапароскопическое выполнение манипуляций ограничивает степень свободы движений инструментов хирурга, что может повлиять на качество ушивания матки, длительность операции [9]. Однако лапароскопический доступ в хирургии и гинекологии является приоритетным при любых видах оперативных вмешательств [10]. При этом стоит принимать во внимание тот факт, что даже при самой тщательно выполненной операции при ДАМ не удастся добиться тотального иссечения измененной ткани [11]. Методики хирургического вмешательства тяжелых форм аденомиоза являются предметом дискуссий, что подталкивает нас совершенствовать хирур-

гические подходы для лечения таких пациенток. В статье мы представляем опыт лечения данной категории больных.

Материалы и методы

В отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» за период с января 2018 по июнь 2021 г. пролечены 30 пациенток с ДАМ III–IV стадии. После клинико-анамнестического и стандартного предоперационного лабораторного обследования, получения информированного согласия на медицинское вмешательство 15 больным проведена аденомиозэктомия с метрорпластикой лапаротомным доступом и 15 – лапароскопическим. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) матки в подавляющем большинстве случаев аденомиоз наиболее выражен по задней стенке матки (66,7%), реже – по передней или равномерно распределен по всем стенкам (37,3%).

В клиническом наблюдении представлена методика хирургического лечения тяжелой формы аденомиоза открытым доступом у пациентки **Р., 42 года**. Больная поступила в хирургическое отделение центра с жалобами: на боли внизу живота, боли во время полового акта (оценка по визуальной-аналоговой шкале – ВАШ 8 баллов), обильные, болезненные менструации (оценка по шкале учета менструальной кровопотери Pictorial Blood Loss Assessment Chart – PBAC 207 баллов), отсутствие наступления беременности. В анамнезе: страдает аденомиозом в течение 9 лет, в последние 2 года клинические проявления заболевания приняли более выраженный характер. В 2015 г. выполнена операция: лапароскопия, коагуляция очагов эндометриоза, резекция левого яичника (эндометриоидная киста левого яичника), гистероскопия, диагностическое выскабливание. В период с 2016 по 2018 г. пациентке проведено 7 программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в стимулированном цикле. Беременность не наступила.

При гинекологическом осмотре тело матки увеличено в размерах до 10 нед беременности, округлой формы, болезненное при пальпации, подвижное, плотное. По данным УЗИ (ноябрь 2018 г.) тело матки размерами: длина 9,3 см, толщина 8,8 см, ширина 10,4 см. Объем матки составил 445,1 см³. Миометрий неоднородной эхоструктуры. Отмечается асимметрия стенок матки: толщина передней стенки 6,0 см, задней – 2,2 см. По передней стенке определяется эндометриоидный узел без четких контуров размерами 8,0×6,3×8,7 см (объем узла 256 см³).

Пациентке 08.11.2018 выполнены лапаротомия, аденомиозэктомия, метропластика. Ход операции: в асептических условиях поперечным разрезом над лоном длиной 14 см по Пфанненштилю послойно вскрыта брюшная полость. Матка выведена в рану. На шейку матки наложен турникет для дистального гемостаза (рис. 1). Передняя стенка матки рассечена по центру в продольном направлении, от дна до уровня внутреннего зева и на глубину до полости (рис. 2). С помощью монополярного диссектора и петли ткани измененного миометрия иссечены с оставлением 5 мм от слизистой полости и 8 мм у серозной оболочки матки (рис. 3, 4). Для контроля границ иссечения вскрыта полость матки. Полость матки ушита отдельными викриловыми швами нитью 4/0. После формирования 2 лоскутов миометрия передняя стенка восстановлена путем сшивания лоскутов в виде дубликатуры («скрутка»); рис. 5. Лоскут с помощью П-образных швов (Викрил 1/0), расположенных на расстоянии 1,5 см друг от друга, подтянут к основанию внутренней поверхности контралатерального лоскута и фиксирован (рис. 6, 7). Контралатеральный лоскут также фиксирован к серозной поверхности другого лоскута с формированием передней стенки матки (рис. 8). Тем самым линия первого ряда швов укрывалась целым лоскутом, что в последующем формировало более состоятельную в функциональном плане стенку матки. После удаления турникета с шейки матки наложены дополнительные

Рис. 1. Этап операции: выполнена лапаротомия, матка выведена в рану, на шейку матки наложен дистальный гемостаз.

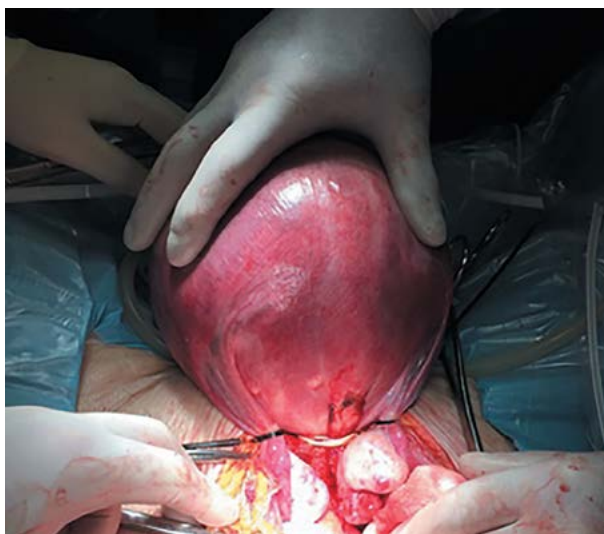


Рис. 2. Этап операции: матка рассечена по выступающему контуру рассечена надвое с помощью скальпеля через всю толщу аденомиозного поражения.

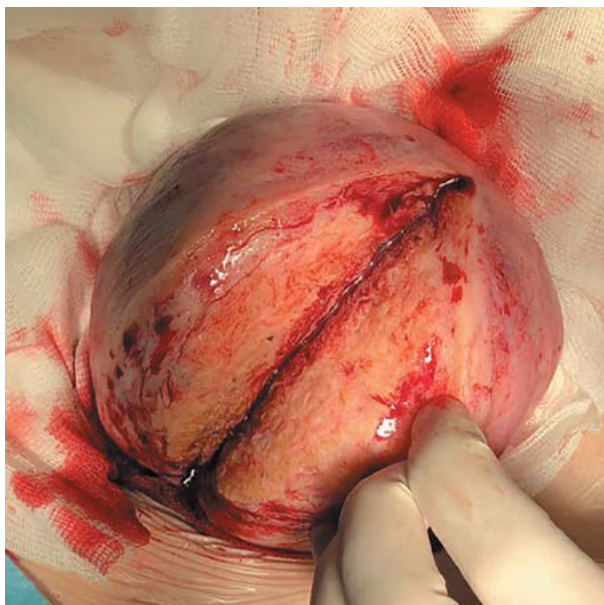


Рис. 3. Этап операции: иссечение измененной ткани матки с помощью монополярного диссектора.

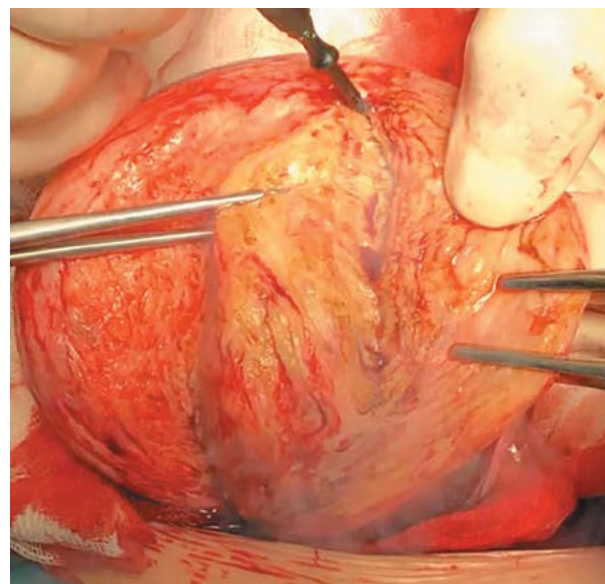
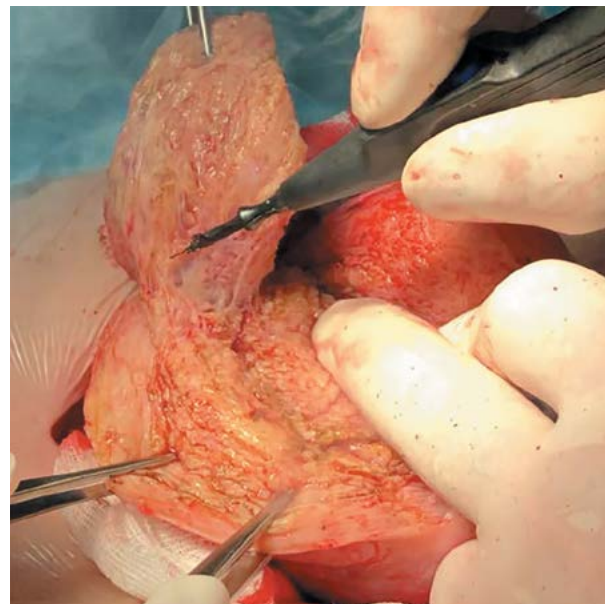


Рис. 4. Этап операции: иссечение измененной ткани матки с помощью монополярного диссектора.



гемостатические швы (рис. 9). Рана передней брюшной стенки послойно ушита. В ходе операции иссечена большая часть измененного миометрия – 10×9 см, вес макропрепарата составил 460 г. Продолжительность операции составила 2 ч 20 мин, кровопотеря – 200 мл. По полученным данным гистологического исследования иссеченная ткань представляет собой гладкомышечную ткань с эндометриоидными гетеротопиями (рис. 10). Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции. В послеоперационном периоде пациенткой отмечалось отсутствие болей, улучшение общего самочувствия. При динамическом наблюдении отмечает отсутствие жалоб, готовится к проведению программы ЭКО. По данным УЗИ органов малого таза через 3 мес после операции размеры матки составили: длина 6,7 см, толщина 5,1 см, ширина 7,3 см. Толщина передней стенки 2,5 см, толщина задней стенки 2,4 см. Объем матки

169 см³. Полость матки не расширена. М-эхо 0,2 см, обычной эхоструктуры.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 12 мес после операции: размеры матки 5,5×5,6×5,4 см, толщина передней стенки 2,1 см. По передней стенке определяются единичные эндометриоидные гетеротопии размерами 0,5×0,7 и 0,4×0,7 см. Толщина переходной соединительной зоны 5 мм, полость матки без деформации, кровоток в зоне послеоперационного рубца не снижен. Толщина рубца 10 мм, дефектов в зоне рубца не определяется.

Пациентка обратилась 14.12.2020 за консультацией на амбулаторный прием. Отмечает отсутствие жалоб (оценка боли по ВАШ – 2 балла, оценка тяжести менструальной кровопотери по шкале РВАС – 77 баллов), наблюдается у гинеколога по месту жительства.

В другом клиническом случае операция выполнена лапароскопическим доступом. **Больная III. 35 лет** (г. Чебоксары) обратилась с жалобами на боли внизу живота спастического

Рис. 5. Этап операции: с помощью электропетли серозный покров одного лоскута иссекается соответственно площади внутренней поверхности коллатерального лоскута.

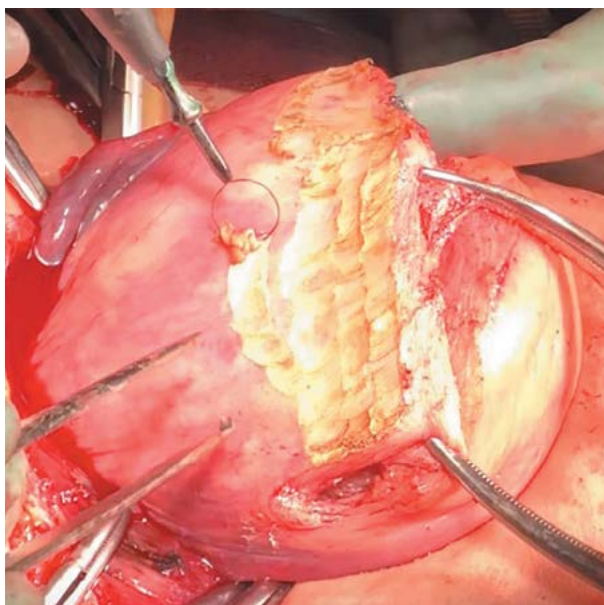


Рис. 7. Этап операции: десерозированный лоскут подтянут и фиксирован к основанию другого лоскута.

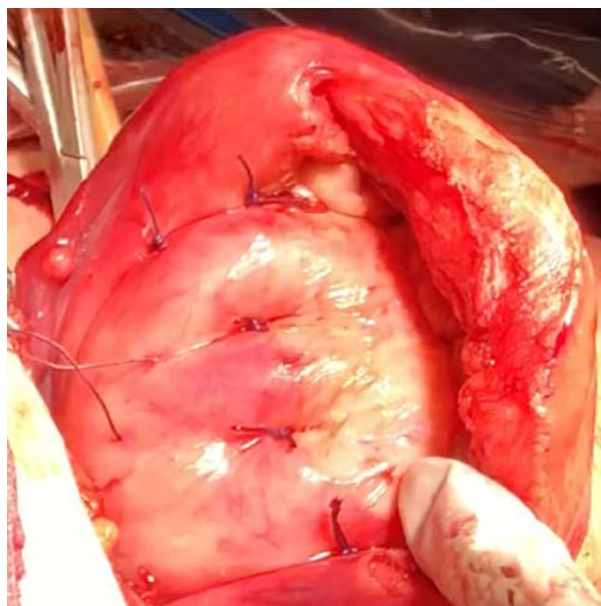


Рис. 6. Этап операции: наложение П-образных швов на лоскут с иссеченной серозной оболочкой и подтягивание его к основанию контралатерального лоскута.

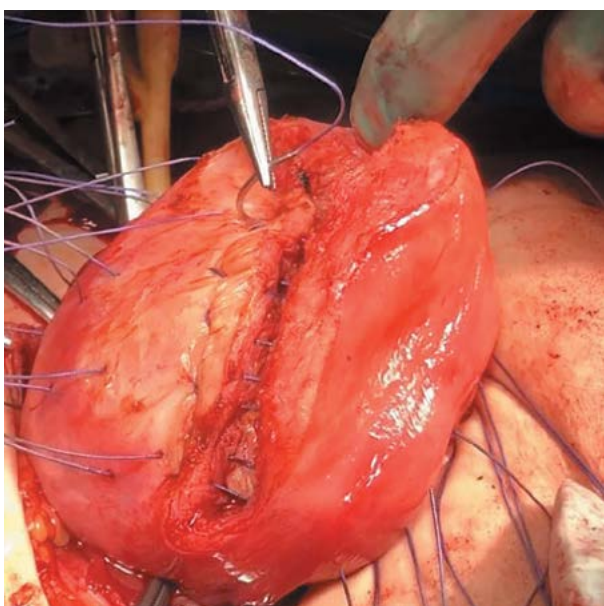


Рис. 8. Этап операции: путем фиксирования контралатерального лоскута к серозной поверхности другого лоскута формируется передняя стенка матки.



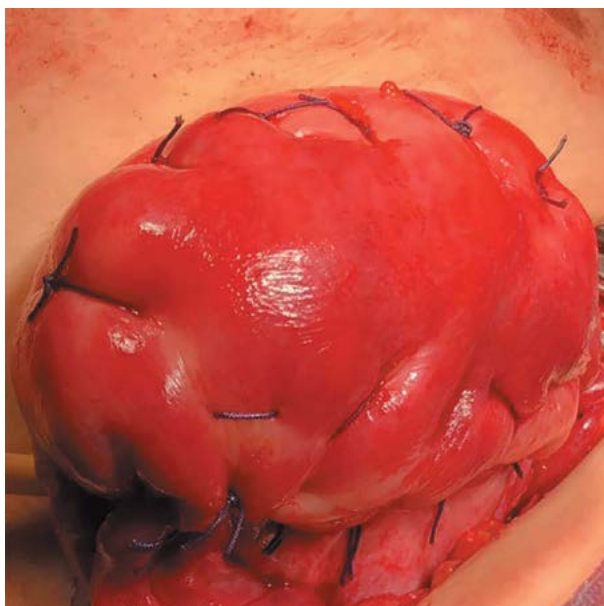
характера, усиливающиеся во время менструаций, отсутствие наступления беременности в течение 10 лет регулярной половой жизни (бесплодие 1-й степени). Оценка болей по ВАШ – 8 баллов. Оценка тяжести менструальных кровотечений по шкале РВАС – 156 баллов. При гинекологическом осмотре матка увеличена до 12 нед, округлой формы, болезненная при пальпации, малоподвижна, плотная. По данным УЗИ органов малого таза (июль 2019 г.) тело матки размерами: длина 9,8 см, толщина 8,6 см, ширина 6,9 см. По передней стенке матки справа определяется образование неправильной вытянутой формы размерами 55×45×66 мм с неоднородным содержимым (мелкодисперсная взвесь). Полость матки не расширена. М-эхо 0,9 см обычной эхоструктуры.

По данным МРТ определяется матка размерами 10,1×9,3×6,7 см, толщина передней стенки 6,7 см, по передней стенке визуализируется эндометриоидное образова-

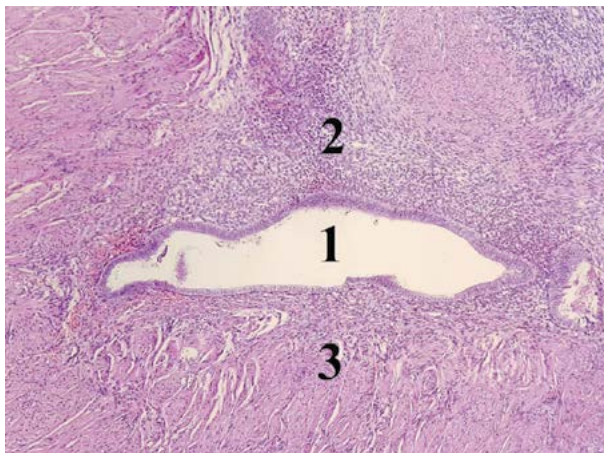
ние размерами 62×55×35 мм – узел аденомиоза. Толщина переходо-соединительной зоны 12 мм, полость матки деформирована.

Выполнены 12.08.2019 лапароскопия, аденомиоэктомиа с последующей метропластикой по методике 2 лоскутов «внахлест». Ход операции: после выполнения стандартного лапароскопического доступа (установлен центральный троакар 10 мм с лапароскопом, 2 рабочих троакара в подвздошных областях: 5 мм слева и 12 мм справа) с помощью монополярного крючка в режиме коагуляции по выступающему контуру аденомиозного узла выполнен продольный полулунный разрез серозной оболочки матки, аденоматозно измененного миометрия длиной около 5 см в направлении от дна к шейке матки с рассечением полости матки. Полость матки вскрывалась для контроля границ иссечения измененной части миометрия относительно слизистой оболочки

Рис. 9. Окончательный вид матки после операции: выполнена аденомиоэктомия, метропластика с формированием передней стенки матки. Дополнительно наложены гемостатические швы.



**Рис. 10. Микропрепарат. Фрагмент миометрия с эндометри-
оидными гетеротопиями: 1 – просвет эндометриальной
железы; 2 – цитогенная строма; 3 – миометрий. Окраска гематок-
силином и эозином. Объектив $\times 20$. Окуляр $\times 10$.**



матки. Далее выполнены дополнительные разрезы серозной оболочки матки и миометрия длиной около 3 см от верхней и нижней точки продольного разреза в поперечном направлении в сторону наибольшего поражения миометрия. Сформированы боковые лоскуты слева и справа с наиболее полным иссечением измененных тканей. Аденомиозно измененная ткань максимально иссечена с помощью I-образного монополярного диссектора до появления диффузной кровоточивости миометрия с оставлением миометрия толщиной 5 мм от полости матки и 8 мм от серозного покрова матки. Таким образом, сформировались лоскуты справа и слева. Серозная оболочка на одном из лоскутов с помощью монополярного коагулятора иссечена соответственно площади внутренней поверхности контралатерального лоскута. Полость матки ушита отдельными викриловыми швами 3/0. Лоскут с иссеченной серозной оболочкой с помощью П-образных швов Викрил 1/0, расположенных на расстоянии 1,5 см друг от друга, подтянут к основанию внутренней поверхности контралатерального лоскута. Контралатеральный лоскут внахлест фиксирован к серозной поверхности дру-

**Рис. 11. Микропрепарат. Фрагмент миометрия с эндометри-
оидными гетеротопиями: 1 – просвет эндометриальной
железы; 2 – цитогенная строма; 3 – миометрий. Окраска гематок-
силином и эозином. Объектив $\times 10$. Окуляр $\times 10$.**

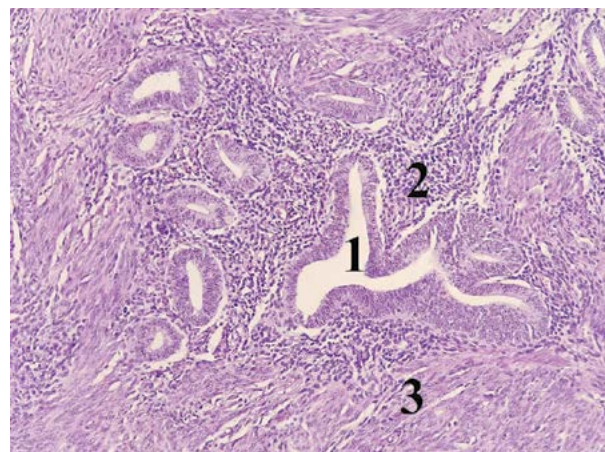
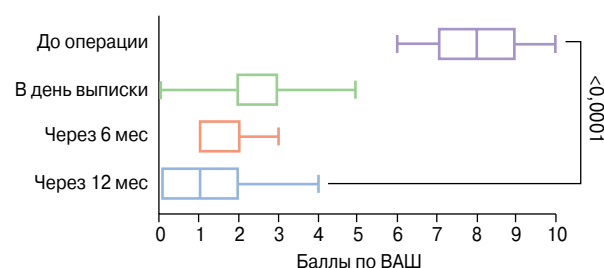


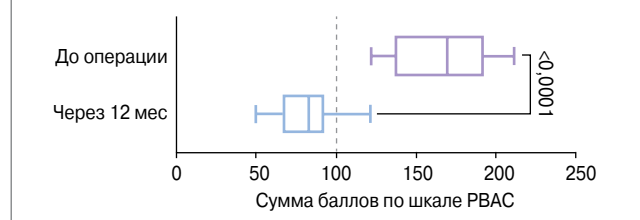
Рис. 12. Результаты проведенного лечения по ВАШ.



го лоскута отдельными викриловыми швами на расстоянии 1,5–2 см друг от друга, и таким образом сформирована стенка матки с созданием дубликатуры, линию шва перитонизировали. В ходе операции иссечена аденомиозная ткань матки размерами 9×9 см, вес макропрепарата равен 210 г. Продолжительность операции составила 1 ч 45 мин, кровопотеря – 150 мл. По полученным данным гистологического исследования иссеченная ткань представляет собой гладкомышечную ткань с эндометриоидными гетеротопиями (рис. 11). Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после операции. В послеоперационном периоде пациенткой отмечались отсутствие болей, улучшение общего самочувствия. По данным УЗИ органов малого таза через 4 мес после операции тело матки размерами: длина 5,1 см, толщина 4,0 см, ширина 4,6 см. Миометрий по задней стенке ячеистой структуры. Область послеоперационных рубцов без эхографических особенностей. Полость матки не расширена. Эндометрий 0,5 см, без видимой патологии. По данным МРТ через 8 мес после операции: в брюшной полости спаечный процесс 1–2-й степени, в полости малого таза определяется матка размерами 5,2×4,3×5,3 см, толщина передней стенки 1,8 см. Толщина переходной-соединительной зоны 6 мм, полость матки без деформации, кровоток в зоне послеоперационного рубца не снижен. Толщина рубца 9 мм, дефектов в зоне рубца не определяется.

Пациентка обратилась 02.04.2020 за консультацией на амбулаторный прием. Отмечает отсутствие жалоб (оценка боли по ВАШ – 1–2 балла, оценка тяжести менструальной кровопотери по шкале РВАС – 84 балла), планирует беременность.

В мае 2020 г. пациентка сообщила о наступлении беременности, которая велась по месту жительства и протекала без особенностей. Родоразрешение производилось на базе БУ Чувашской Республики «Президентский перина-

Рис. 13. Результаты проведенного лечения по шкале РВАС.

тальный центр». На сроке 38 нед (29.12.2020) путем операции кесарева сечения родилась живая доношенная девочка массой 2830 г, длиной 50 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Интраоперационно признаков несостоятельности рубца на матке и других особенностей не выявлено. Ранний послеродовый период протекал без осложнений. Выписана домой с ребенком в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после родоразрешения.

В июне 2021 г. заочно (по телефону) пациентка сообщила о полном отсутствии болевого синдрома (0 баллов по ВАШ), оценка по шкале РВАС не производилась (лактационная аменорея). Состояние ребенка благополучное: девочке 6 мес, растет и развивается в соответствии с возрастом.

Результаты

Основное преимущество выполнения аденомиозэктомии с последующей метропластикой заключается в том, что формирование дубликатуры из лоскутов оставшегося миометрия создает условия для более качественного формирования рубца и способствует профилактике его несостоятельности. Кроме того, возможно выполнение операции лапароскопическим доступом, что соответствует концепциям современной оперативной гинекологии. Формирование стенки матки путем сшивания лоскутов миометрия в виде дубликатуры позволяет добиться оптимального восстановления не только анатомии органа, но и его функции. Результаты проведенного лечения оценивались по продолжительности операции, величине кровопотери, продолжительности пребывания в стационаре, выраженности регресса болевого синдрома, снижению выраженности менструальной кровопотери, уменьшению размеров матки. Длительность лапароскопической аденомиозэктомии, метропластики составила в среднем 107 ± 22 мин и средняя кровопотеря 200 ± 50 мл, при лапаротомном доступе – 125 ± 16 мин и кровопотеря 150 ± 50 мл. Койко-дни составили в среднем 5 ± 2 дня. Все пациентки отметили отсутствие или значительное уменьшение болевого синдрома при выписке, а также через 6 и 12 мес после операции ($p < 0,0001$) по ВАШ; рис. 12.

При оценке менструальной кровопотери до операции средняя сумма по шкале РВАС составляла $166,4 \pm 28,7$ балла. Через 12 мес после операции отмечается значимое уменьшение величины менструальной кровопотери до нормальных показателей (в среднем $81,4 \pm 20,2$ балла; $p < 0,0001$); рис. 13.

У 1 пациентки после операции наступила самостоятельная беременность, закончившаяся родоразрешением пу-

тем операции кесарева сечения на доношенном сроке. В настоящее время 3 пациентки вступили в программу ЭКО.

Заключение

Оперативное лечение аденомиоза – задача, которая до сих пор остается предметом дискуссий. Ни одна из хирургических техник, используемых при аденомиозе, не может гарантировать абсолютно полного иссечения пораженной ткани. Выполнение аденомиозэктомии, метропластики может быть предложено женщинам с ДАМ, которые ориентированы на сохранение матки и/или реализацию репродуктивной функции. После выполнения аденомиозэктомии, метропластики пациентки отмечают отсутствие болей, уменьшение объема и продолжительности менструальных кровотечений по данным УЗИ отмечается уменьшение размеров матки. Пациентки имеют потенциал к реализации репродуктивной функции. В настоящее время метропластика не рассматривается в качестве основного метода хирургического лечения аденомиоза ввиду сложности выполнения таких операций, необходимости технического оснащения операционных, высокой квалификации хирургов. Решение о выполнении хирургической метропластики необходимо принимать совместно с пациенткой после взвешенной оценки рисков и возможностей данной операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:511-21.
- Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: методическое пособие для врачей. М., 2001 [Adamyan LV, Andreeva EN. Genital endometriosis: etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment: a methodological guide for doctors. Moscow, 2001 (in Russian)].
- Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157:206-11.
- Kwak JY, Kwon YS. Laparoscopic surgery for focal adenomyosis. *JSL.* 2017;21(2): e2017.00014. DOI:10.4293/JSL.2017.00014
- Jun-Min X, Kun-Peng Z, Yin-Kai Z, et al. A new surgical method of U-shaped myometrial excision and modified suture approach with uterus preservation for diffuse adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2018;1657237. DOI:10.1155/2018/1657237
- Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):485-94. DOI:10.1111/jog.12211
- Abbott JA. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81.
- Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018;109(3):406-17.
- Hampton T. Critics of fibroid removal procedure question risks it may pose for women with undetected uterine cancer. *JAMA.* 2014;311:891-3.
- Шкляр А.А. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015 [Shklyar AA. Diagnostika, khirurgicheskoe lechenie i reabilitatsiya zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s uzlovoi formoi adenomioza. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian)].
- Hong HC, Chen CH, Chen CY, et al. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(1):3-7. DOI:10.1016/j.tjog.2014.01.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Хроническая болезнь почек: риски для матери и плода (обзор литературы)

А.Д. Купина✉, Ю.А. Петров

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы. Описаны статистические данные хронической болезни почек у женщин репродуктивного возраста, а также анатомических и физиологических изменений мочевыделительной системы у беременных. Подробно описана роль почечной патологии в патогенезе различных акушерских и перинатальных осложнений. Приведена схема оптимизации лечения данной группы пациенток в период гестации на основе современных исследований и рекомендаций.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность, преэклампсия, артериальная гипертензия, креатинин

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А. Хроническая болезнь почек: риски для матери и плода (обзор литературы). Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 558–562. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200944

REVIEW

Chronic kidney disease: risks to mother and fetus (literature review)

Anastasia D. Kupina✉, Yuriy A. Petrov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The article provides an overview of modern sources of domestic and foreign scientific literature. The article describes the statistical data of chronic kidney disease in women of reproductive age, as well as anatomical and physiological changes in the urinary system in pregnant girls. The role of renal pathology in the pathogenesis of various obstetric and perinatal complications is described in detail. A scheme for optimizing the treatment of this group of patients during gestation is given on the basis of modern research and a recommendation.

Keywords: chronic kidney disease, pregnancy, preeclampsia, arterial hypertension, creatinine

For citation: Kupina AD, Petrov YuA. Chronic kidney disease: risks to mother and fetus (literature review). Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 558–562. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200944

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это актуальная проблема в современном здравоохранении, которая привлекает все больше внимания исследователей. ХБП является общепризнанным фактором риска неблагоприятных исходов беременности [1, 2]. Литература по этому вопросу быстро накапливается, в настоящее время предложен термин «акушерская нефрология» для обозначения необходимости более подробного изучения данной патологии в рамках акушерства и гинекологии [3]. В соответствии с новыми данными выявлено, что 3% женщин детородного возраста страдают от ХБП (по сравнению с 0,1–1% по предыдущим статистическим показателям) [4].

Однако осведомленность о важности выявления ХБП у беременных все еще недостаточна [4–6]. Центральная роль беременности в развитии острого поражения почек и артериальной гипертензии – АГ (в том числе преэклампсии) известна уже более века, тогда как связь между преэклампсией и последующим повышенным риском развития ХБП доказана недавно. Небольшие серии случаев в 1960-х годах продемонстрировали, что показатели перинатальной смертности при наличии различных заболеваний почек у матери приближаются к 100% [7]. Хотя уровень смертности при данной патологии значительно снизился за последние десятилетия, в недавних исследованиях все еще регистрируется высокий риск неблагоприятных исходов для плода и матери [8, 9].

ХБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся структурными и функциональными изменениями. Клинические проявления во многом зависят от основной причины и тяжести заболевания; наиболее частыми признаками являются гипертензия и протеинурия [10]. У молодых женщин основные нозологии включают гломерулярные (например, иммуноглобулин А-нефропатию, болезнь минимальных изменений и фокальный сегментарный гломерулонефрит), сосудистые (например, тромботические микроангиопатии), тубулоинтерстициальные (например, нефролитиаз и рефлюкс-нефропатия) и кистозные заболевания (например, поликистоз почек) [11, 12]. Кроме того, патология почек возникает на фоне системных заболеваний, таких как сахарный диабет, васкулит и системная красная волчанка [13–15]. Таким образом, по современным оценкам, глобальная распространенность ХБП составляет приблизительно 13,4% с более высокой частотой развития среди женской популяции по сравнению с мужчинами [1]. Хотя распространенность ХБП у женщин репродуктивного возраста кажется относительно низкой, неблагоприятные последствия для беременности на фоне данной патологии многочисленны и могут представлять угрозу для жизни и здоровья матери и плода [2].

Физиологическая адаптация организма женщины к беременности играет фундаментальную роль в ее протекании и нормальном течении. На уровне почек

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Купина Анастасия Дмитриевна** – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РГМУ.
E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Петров Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РГМУ.
E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

✉ **Anastasia D. Kupina** – Clinical Resident, Rostov State Medical University. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Yuriy A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Таблица 1. Частота развития различных исходов и осложнений беременности у женщин с ХБП [3]

Исход	Группа контроля (n=836)	Стадия			
		I (n=370)	II (n=87)	III (n=37)	IV-V (n=10)
Прогрессирование до следующей стадии ХБП	Нет данных	7,6	12,6	16,2	20
Впервые выявленная АГ	5,5	7,9	17,6	47,1	50
Впервые выявленная или увеличившаяся протеинурия	Нет данных	20,5	37,9	86,5	70
Роды до 37-й недели гестации	6,1	23,5	50,6	78,4	88,9
Роды до 34-й недели гестации	1,0	7,3	20,7	37,8	44,4
Масса тела при рождении, кг	3,2±0,480	2,96±0,660	2,48±0,710	2,27±0,580	1,64±0,870

происходят различные анатомические и физиологические изменения, которые необходимы для благоприятного исхода беременности, а также имеют важное клиническое значение [7]. Изучение данных перестроек необходимо в целях правильной идентификации и интерпретации почечной дисфункции, оценки протеинурии, а также в диагностике распространенных акушерских осложнений, в первую очередь преэклампсии [3]. Анатомические изменения включают расширение почечной собирательной системы (чашечки, почечные лоханки и мочеточники), пик которой возникает на 20-й неделе беременности. Ремоделирование происходит в результате действия повышающегося уровня прогестерона, который снижает тонус мочеточников, перистальтику и давление [16]. Отмечено, что гидронефроз у беременных наблюдается преимущественно с правой стороны, что связано с пересечением правого мочеточника над подвздошными и яичниковыми сосудами под углом перед входом в малый таз. Напротив, левый мочеточник проходит под менее острым углом параллельно яичниковой вене. Длина почки увеличивается примерно на 1–1,5 см, объем возрастает на 30%. Следовательно, диагностика истинной обструкции может быть затруднена, и у женщин из группы риска (например, при обструктивной или рефлюксной нефропатии) рекомендовано контрольное ультразвуковое исследование. Кроме того, вышеизложенные анатомические изменения ассоциированы с повышенным риском развития пиелонефрита после бессимптомной бактериурии, и у данной группы пациенток необходимо выполнение регулярного скрининга в целях выявления инфекции мочевыводящих путей [3, 17]. Оптимальными являются исследование материала с целью выявления инфекций, передаваемых половым путем, так как они могут представлять собой этиологический фактор ХБП, осложнять имеющуюся патологию почек, нарушать нормальное течение беременности вплоть до возникновения врожденных тяжелых пороков развития и самопроизвольного прерывания беременности, а также оценка состояния микрофлоры влагалища. Гинекологический мазок на флору анализируется минимум 2 раза: во время постановки на учет в женской консультации и перед родами, вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб у женщины. В России имеются лаборатории, предлагающие современный всеобъемлющий блок анализов: 8 инфекций + мазок на микрофлору. Например, название исследовательского блока одной из них соответствует популярному фильму «Секс в большом городе», поэтому любой женщине легко его запомнить.

Гемодинамические изменения в период гестации, связанные с изменением гормонального баланса, выражаются в первую очередь в снижении системного сосудистого сопротивления [18]. Это, в свою очередь, приводит к снижению среднего артериального давления, что обычно регистрируется в I триместре на 18–24-й неделе беременности. Таким образом, женщинам с легкой АГ рекомендовано прекратить прием лекарственных препаратов на ранних сроках беременности. Напротив, плохо контролируемая преждевременная АГ, возникающая на ранних сроках, является неблагоприятным маркером [19].

Почечная вазодилатация приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гломерулярная гиперфильтрация представляет собой наиболее значительное физиологическое изменение, клинически проявляющееся как снижение уровня креатинина в сыворотке крови. Оценка СКФ важна в рамках диагностики и лечения дисфункции почек во время беременности. Методы оценки СКФ включают расчетные уравнения на основе креатинина и клиренс креатинина при 24-часовом сборе мочи. Однако данные методы не могут быть рекомендованы для клинического использования в период гестации, поскольку они в большинстве случаев переоценивают или недооценивают СКФ [20, 21].

В качестве маркера изменения функциональных возможностей почек используют измерения уровня креатинина в сыворотке крови. В исследовании, сравнивавшем содержание креатинина у здоровых женщин во время беременности и пациенток с преэклампсией, выявлено выраженное снижение данного показателя у второй группы женщин. Анатомо-физиологические изменения затрагивают и канальцевый аппарат почек, в большей степени транспортировку глюкозы, аминокислот и мочевой кислоты [22]. Клинически значимой адаптацией является ремоделирование экскреции белка, которая выражается в развитии протеинурии вследствие гиперфильтрации [23]. В течение всего периода беременности выведение белка составляет более 300 мг за 24-часовой период (что в 2 раза превышает верхний предел нормы для здорового взрослого человека) [24].

При ведении беременности у пациенток с ХБП необходимо учитывать, что возможно ускоренное прогрессирование заболевания во время гестационного периода, вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности. Возможности оценки рисков прогрессирования ХБП у данной группы женщин представляют сложную задачу и требуют совместной работы врача акушера-гинеколога и нефролога. Ранняя диагностика заболевания позволяет улучшить прогноз для матери и ребенка [25]. Кроме того, необходимо информировать пациенток с почечной патологией о возможных рисках в период гестации до наступления беременности. Однако определение стадии заболевания не всегда основано на предварительном изменении функции почек, что может привести к неправильной диагностике и классификации из-за вышеупомянутых анатомо-физиологических изменений, которые сопровождают гестационный период. Почечная дисфункция может усугубляться при наступлении беременности, и степень и стойкость этих нарушений определяются тяжестью основного заболевания почек (табл. 1).

Степень нарушения функции почек – не единственный фактор, влияющий на прогрессирование осложнений периода гестации. Сопутствующие АГ и протеинурия также увеличивают риск почечной дисфункции [26–28]. Неадекватное лечение АГ может способствовать дальнейшему повреждению структуры почек даже у женщин с умеренной почечной недостаточностью. Кроме того, повышение показателей протеинурии более 1 г/сут в сочетании со значительным снижением СКФ (менее 40 мл/мин) приводит к ускоренному снижению показателей СКФ в послеродовом периоде. Таким

образом, чем выше исходная степень нарушения функции почек (а также учитывается наличие неконтролируемой АГ и протеинурии), тем выше вероятность тяжелых осложнений и прогрессирования ХБП во время беременности [29]. Даже в молодых возрастных группах почечная недостаточность ассоциируется со значительным повышением смертности. Исходя из этого, следует поощрять беременность на более ранних стадиях ХБП, если это возможно, что позволит избежать тяжелых осложнений [25].

Не только беременность влияет на течение ХБП у матери, но также и ХБП – на исход беременности, поскольку степень нарушения функции почек в дополнение к АГ и протеинурии являются основными детерминантами неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [30, 31]. Изучены более 506 340 исходов беременности у данной группы женщин. В результате проведенных исследований отмечены высокие риски развития преэклампсии (отношение шансов – ОШ 10,4), преждевременных родов (ОШ 5,7), внутриутробной гипотрофии плода или малой массы при рождении (ОШ 4,9), проведения операции кесарева сечения (ОШ 2,7), а также неудачной беременности (включая мертворождение, внутриутробную и неонатальную смерть, ОШ 1,8) у пациенток с ХБП по сравнению со здоровыми женщинами в группе контроля [16].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что вероятность разнообразных акушерских и перинатальных осложнений коррелирует с увеличением стадии заболевания; причем даже на начальных этапах ХБП наблюдается значительный рост числа неблагоприятных исходов периода гестации (см. табл. 1). В крупном когортном исследовании (включало 504 женщины с почечной патологией и 836 здоровых беременных женщин) показано соотношение нарушений периода гестации у пациенток с ХБП и у здоровых женщин без выраженных соматических нарушений. Проводилась оценка частоты выполнения операции кесарева сечения, наступления преждевременных родов на сроке гестации менее 37 и менее 34 нед, рождения маловесных детей и необходимости госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В результате проведенного исследования выявлено, что риск неблагоприятных исходов увеличивался у пациенток с ХБП и зависел от стадии заболевания; преждевременные роды ранее 37-й недели, госпитализация в ОИТ, внутриутробная гипотрофия плода – на 34% по сравнению с 90% ($p < 0,001$) и тяжелые комбинированные исходы (преждевременные роды ранее 34-й недели гестации, перевод в ОИТ, внутриутробная гипотрофия) – на 21% по сравнению с 80% ($p < 0,001$) для I стадии по сравнению с IV–V стадиями ХБП соответственно. У пациенток с запущенными случаями ХБП описаны более высокие показатели кесарева сечения, преждевременных родов на сроках менее 37 и менее 34 нед гестации, а также низкая масса при рождении (менее 10 и менее 5-го перцентиля) [19]. На поздних стадиях ХБП также с большей вероятностью будут иметь место высокие показатели сопутствующей АГ и протеинурии, что в конечном итоге оказывает дополнительное неблагоприятное воздействие на организм беременной и увеличивает частоту нежелательных исходов [30].

Учитывая высокий риск развития осложнений как до, так и после родов у женщин с ХБП, особенно на IV–V стадиях, необходимо обеспечить их многопрофильной медицинской помощью, включающей нефрологов, неонатологов и специализированное ОИТ [31, 32]. Несмотря на присущие риски, существует несколько стратегий ведения пациенток для оптимизации результатов, начиная с лечения на этапе прегравидарной подготовки и заканчивая родами, а затем и послеродовым периодом [33]. Основными моментами стратегии оптимизации являются контроль АГ (метилдопа, лабетолол, нифедипин) с целью достижения уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. Наличие АГ увеличивает

риск неблагоприятных исходов беременности, включая преэклампсию, преждевременные роды и внутриутробную задержку роста плода. Необходимо установить контроль над уровнем АД до наступления беременности, если это возможно. С целью диагностики причины протеинурии рекомендовано проведение биопсии до 32-й недели беременности: при впервые возникшем нефротическом синдроме или почечной недостаточности и в случае, если артериальное давление хорошо контролируется и нет признаков коагулопатии. В качестве иммуносупрессивной терапии возможно использовать преднизолон, ингибиторы кальциневрина и азатиоприн [13]. Профилактика преэклампсии включает низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (100–150 мг) до 34–36-й недели гестации, а также саплементацию препаратами кальция (1–2 г/сут) [34]. Кроме того, в недавних исследованиях показано, что нормализация уровня витамина D также способствует сокращению частоты развития преэклампсии [35].

Важность превентивных мероприятий нельзя недооценивать, поскольку женщины с ХБП относятся к группе пациентов с высоким риском развития данного серьезного осложнения. Необходимо избегать применения нефротоксических препаратов (в первую очередь нестероидных противовоспалительных средств ввиду их широкого распространения) и с осторожностью использовать растворы сульфата магния. Наблюдение за плодом обязательно должно включать оценку биофизического профиля, нестрессового теста или индекса амниотической жидкости [32].

Заключение

Таким образом, исходя из изложенного, можно сделать вывод о том, что ведение беременности в контексте ХБП представляет собой уникальную и сложную задачу с повышенным риском развития неблагоприятных исходов для матери и ребенка. Установлено, что частота наступления различных акушерских и перинатальных осложнений коррелирует со стадией ХБП, причем выраженные нарушения наблюдаются уже в начале заболевания. Данной группе женщин следует рекомендовать проведение прегравидарной подготовки, а также осуществлять тщательный контроль многопрофильной командой специалистов на протяжении всей беременности, что позволит сохранить жизнь и здоровье матери и ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Купина А.Д. – выбор тематики обзора, поиск литературных источников, написание текста; Петров Ю.А. – определение цели и задач обзора, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Authors' contributions: Anastasia Kupina – the choice of the subject of the review, the search for literary sources, the writing of the text; Yuriy Petrov – definition of the purpose and objectives of the review, scientific editing, approval of the manuscript for publication.

Литература/References

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158765.
2. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, et al.; World Kidney Day Steering Committee. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Physiol Int*. 2018;105:1-18.
3. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-22. DOI:10.1681/ASN.2014050459
4. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G. Kidney diseases and pregnancy: a multidisciplinary approach for improving care by involving nephrology, obstetrics, neonatology, urology, diabetology, bioethics, and internal medicine. *J Clin Med*. 2018;7:E135.

5. Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:419-24.
6. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, et al. Preconception blood pressure levels and reproductive outcomes in a prospective cohort of women attempting pregnancy. *Hypertension*. 2018;71:904-10.
7. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., и др. Особенности ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии. *Нефрология*. 2019;23(2):109-16 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Dem'ianova KA, et al. Osobennosti vedeniia beremennosti u patsientki s khronicheskoi bolezn'iu pochek 4 stadii. *Nefrologiia*. 2019;23(2):109-16 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-109-116
8. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек. *Оренбургский медицинский вестник*. 2015;2:42-51 [Vialkova AA. Khronicheskaya bolezn' pochek. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2015;2:42-51 (in Russian)].
9. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., и др. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. *Альманах клинической медицины*. 2015;(37):52-69 [Nikol'skaia IG, Prokopenko EI, Novikova SV, et al. Oslozheniia i iskhody beremennosti pri khronicheskoi pochechnoi nedostatocnosti. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;(37):52-69 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-37-52-69
10. Никольская И.Г., Новикова С.В., Барина И.В., и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(5):21-30 [Nikol'skaia IG, Novikova SV, Barinova IV, et al. Chronic kidney disease and pregnancy: etiology, pathophysiology, classification, clinical picture and perinatal complications. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(5):21-30 (in Russian)].
11. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, et al. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun*. 2017;79:91-8. DOI:10.1016/j.jaut.2017.01.008
12. Su X, Lv J, Liu Y, et al. Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:262-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.01.043
13. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century: a prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016;74:6-12.
14. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, et al. Obstetric and perinatal outcome in type 1 diabetes patients with diabetic nephropathy during 1988–2011. *Diabetologia*. 2015;58:678-86. DOI:10.1007/s00125-014-3488-1
15. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol*. 2017;37:347-53. DOI:10.1016/j.semnephrol.2017.05.006
16. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1964-78.
17. Никольская И.Г., Будыкина Т.С., Бочарова И.И., и др. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1):44-50 [Nikol'skaia IG, Budykina TS, Bocharova II, et al. Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications of the perinatal period. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):44-50 (in Russian)].
18. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1862-72. DOI:10.2215/CJN.00130117
19. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27(Suppl. 3):iii111-8.
20. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;91:1047-56. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.045
21. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, et al. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:55-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.11.019
22. Bjornstad P, Cherney DZL. Kidney Function Can Predict Pregnancy Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:102-31. DOI:10.2215/CJN.04970517
23. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37:378-85. DOI:10.1016/j.semnephrol.2017.05.010
24. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia – An observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:1048-54. DOI:10.1111/aogs.12915
25. Tong A, Jesudason S, Craig JC, Winkelmayer WC. Perspectives on pregnancy in women with chronic kidney disease: Systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;30:652-61. DOI:10.1093/ndt/gfu378
26. Shinar A, Asher-Landsberg J, Schwartz A, et al. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: A retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *J Perinatol*. 2016;36:25-9. DOI:10.1038/jp.2015.138
27. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2301.
28. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Hypertension in CKD Pregnancy: A Question of Cause and Effect (Cause or Effect? This Is the Question) *Curr Hypertens Rep*. 2016;18. DOI:10.1007/s11906-016-0644-7
29. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int*. 2017;91:1464-72. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.019
30. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89:874-85. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.012
31. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407-17.
32. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: The Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2016;29:277-303. DOI:10.1007/s40620-016-0285-6
33. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд. М., 2020 [Petrov IuA. Family health is the health of the nation. 2nd ed. Moscow, 2020 (in Russian)].
34. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-22.
35. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9:E1141.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Особенности гестации, родов и состояние здоровья новорожденных у первобеременных с хронической артериальной гипертензией

Ю.А. Петров¹, И.В. Подгорный², Ю.Ю. Чеботарева^{✉1}, Г.И. Подгорный²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²МБУЗ «Городская больница №6», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ особенностей течения беременности, родов, состояния новорожденных у первобеременных, страдающих гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Обследованы 65 первобеременных, из них: 1-я группа (n=35) – первобеременные с хронической артериальной гипертензией (О10.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); 2-я группа (n=30) – первобеременные с физиологически протекающей беременностью. Изучены особенности анамнеза, течения беременности, родов, послеродового периода, состояние новорожденных. Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты. Выявлено, что показатель среднего возраста ($M \pm m$) женщин 1-й группы ($38,6 \pm 0,22$ года) был достоверно выше, чем у беременных 2-й группы ($26,6 \pm 0,22$ года); $p < 0,0001$. У женщин 1-й группы беременность осложнялась угрожающим абортom в I и II триместрах (34,3 и 40% соответственно), у 34,3% плодов отмечен синдром задержки внутриутробного развития. Кесарево сечение проведено у 12 (34,3%) женщин 1-й группы. У 13 (65,7%) женщин при родах через естественные родовые пути после рождения плода послед отделился самостоятельно у 11 (84,6%), у 2 (15,4%) выполнены ручное отделение и выделение последа.

Заключение. У первобеременных с хронической артериальной гипертензией беременность, роды и послеродовый период протекают осложненно, с высокой частотой угрожающего аборта, кесарева сечения и повышенной кровопотери, низкими показателями здоровья новорожденных.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, первобеременные, роды, новорожденные

Для цитирования: Петров Ю.А., Подгорный И.В., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный Г.И. Особенности гестации, родов и состояние здоровья новорожденных у первобеременных с хронической артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 563–565. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201110

ORIGINAL ARTICLE

Features of gestation, childbirth and the state of health of newborns in pre-pregnant women with chronic arterial hypertension

Yuri A. Petrov¹, Igor V. Podgorny², Yulia Yu. Chebotaryova^{✉1}, Georgii I. Podgorny²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²City Hospital №6, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To analyze the features of the course of pregnancy, childbirth, the condition of newborns in pre-pregnant patients with hypertension.

Materials and methods. 65 first-time pregnancies were examined, of which: group 1 (n=35) – first-time pregnancies with chronic arterial hypertension (O10.0 according to ICD X); group 2 (n=30) – first-time pregnancies with physiologically occurring pregnancy. The features of the anamnesis, the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period, the condition of newborns were studied. Statistical processing was carried out using the program Statistica 6.0 for Windows.

Results. It was revealed that the average age index ($M \pm m$) of women of the 1st group (38.6 ± 0.22 years) was significantly higher than that of pregnant women of the 2nd group (26.6 ± 0.22 years); $p < 0.0001$. In women of group 1, pregnancy was complicated by a threatening abortion in the first and second trimesters (34.3 and 40%, respectively), 34.3% of fetuses had intrauterine development delay syndrome. Cesarean section was performed in 12 (34.3%) women of group 1. In group 1, during childbirth through the natural birth canal, in 13 (65.7%) after the birth of the fetus, the afterbirth separated independently in 11 (84.6%), in 2 (15.4%), manual separation and isolation of the afterbirth was performed.

Conclusion. In pre-pregnant women with chronic arterial hypertension, pregnancy, childbirth and the postpartum period are complicated, with a high frequency of threatening abortion, cesarean section and increased blood loss in the postpartum period, low indicators of newborn health.

Keywords: chronic arterial hypertension, pre-pregnancy, childbirth, newborns

For citation: Petrov YuA, Podgorny IV, Chebotaryova YuYu, Podgorny GI. Features of gestation, childbirth and the state of health of newborns in pre-pregnant women with chronic arterial hypertension. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 563–565. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201110

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чеботарева Юлия Юрьевна** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9609-0917

Петров Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ.
E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Подгорный Игорь Владимирович – канд. мед. наук, зав. родильным отд-нием МБУЗ ГБ №6. SPIN-код: 9410-3991; AuthorID: 824176

Подгорный Георгий Игоревич – врач акушер-гинеколог родильного отд-ния МБУЗ ГБ №6

✉ **Yulia Yu. Chebotaryova** – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9609-0917

Yuri A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University.
E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Igor V. Podgorny – Cand. Sci. (Med.), City Hospital №6.
SPIN code: 9410-3991; AuthorID: 824176

Georgii I. Podgorny – obstetrician-gynecologist, City Hospital №6

Современное акушерство стремится не только к значимому снижению материнской и перинатальной смертности, но и к уменьшению перинатальной заболеваемости и инвалидизации детей, рожденных от матерей с низким индексом здоровья [1]. В настоящее время гипертоническая болезнь является самым частым среди экстрагенитальных заболеваний беременных женщин [2, 3]. В России распространенность гипертонических состояний у беременных составляет 7–29%, при этом все чаще у возрастных первобеременных, иногда после искусственной донатии яйцеклетки [4, 5].

Хроническая артериальная гипертензия (АГ) диагностируется до наступления беременности или до 20 нед ее развития, а также ретроспективно, при сохранении ее в течение 12 нед после родов [6]. Более чем в 80% случаев хроническая АГ у беременных обусловлена гипертонической болезнью (эссенциальная АГ) и лишь в 20% случаев – это симптоматическая АГ [6]. До настоящего момента нет единых критериев АГ у беременных, что прогнозирует высокую МС и перинатальные потери [1, 7].

Хроническая АГ вызывает морфофункциональные изменения сосудов, что приводит к их констрикции. Вследствие данных изменений на ранних сроках беременности нарушается формирование плацентарного ложа, что может явиться следствием гипоксии и гипотрофии плода [8].

Лечение беременных с АГ проводит терапевт. Рекомендовано диспансерное наблюдение у врача-терапевта с подбором минимальных доз разрешенных в период гестации препаратов. В то же время фармакокоррекция АГ в период гестации представляет собой определенные сложности и может способствовать риску врожденных пороков развития и плацентарных нарушений [7]. Считают, что коррекция умеренной АГ предотвращает развитие тяжелой [4, 6]. Профилактика гестационных осложнений при хронической АГ должна начинаться с ранних сроков беременности, что является залогом благоприятного течения беременности и оптимального родоразрешения [9].

Цель исследования – провести анализ особенностей течения беременности, родов, состояния новорожденных у первобеременных, страдающих гипертонической болезнью.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов первобеременных, которые методом рандомизации стратифицированы на следующие группы: 1-я группа (n=35) – первобеременные с хронической АГ (О10.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); 2-я группа (n=30) – первобеременные с физиологически протекающей беременностью. Были изучены особенности анамнеза, течения беременности, родов, послеродового периода, состояние новорожденных. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что показатель среднего возраста ($M \pm m$) женщин 1-й группы ($38,6 \pm 0,22$ года) был достоверно выше, чем у беременных 2-й группы ($26,6 \pm 0,22$ года); $p < 0,0001$. Полагают, что для беременных с хронической АГ характерен более высокий возрастной ценз, часто отмечаются первые роды, признаки плацентарных нарушений [10].

Установлено, что у женщин 1-й группы превалировал фактор одинокого семейного положения на фоне высокой частоты незарегистрированных браков.

У первобеременных в 1-й группе (при взятии на учет) в сравнении с женщинами 2-й группы средние масса тела и индекс массы тела были значимо выше, отмечались достоверно большая прибавка массы тела за беременность и, соответственно, большая масса тела перед родами ($p < 0,05$).

Неблагоприятный соматический анамнез имел место практически у всех беременных с хронической АГ. У всех

Таблица 1. Средний объем кровопотери в обследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель, мл	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=30), контроль
Кровопотеря (роды через естественные родовые пути)	612,2 $\pm$ 12,5*	303,6 $\pm$ 10,4
Кровопотеря (кесарево сечение)	1029,1 $\pm$ 41,4*	354,12 $\pm$ 20,1

*Здесь и далее в табл. 3, 4: $p^{1-контроль} < 0,05$.

Таблица 2. Структура осложнений в послеродовом периоде в ретроспективных группах

Показатель	1-я группа (n=35), абс. (%)	2-я группа (n=30), абс. (%)
Послеродовое кровотечение	9 (25,7)*	–
Дефект оболочек	5 (14,3)*	–
Субинволюция матки	7 (20,0)*	3 (10,0)

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Особенности состояния плода у женщин ретроспективных групп (абс./%; $M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=30), контроль
Гипотрофия плода 1-й степени	7 (20%)	–
Гипотрофия плода 2-й степени	5 (14,3%)	–
Оценка КТГ по шкале W. Fisher	5,6 $\pm$ 0,1*	9,6 $\pm$ 0,2

Таблица 4. Особенности состояния новорожденных в обследованных группах

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=30), контроль
Оценка по Апгар	6,5 $\pm$ 0,01*	8,5 $\pm$ 0,05
Масса тела	2546,8 $\pm$ 15,5*	3176,4 $\pm$ 13,9
Длина	51,9 $\pm$ 0,8*	54,5 $\pm$ 0,5

35 (100%) женщин отмечалась установленная терапевтом и кардиологом эссенциальная АГ, наблюдалось ожирение 1-й степени в 25,7% случаев, варикозная болезнь – в 8,6%, железодефицитная анемия – в 11,4%.

У женщин 1-й группы беременность осложнялась угрожающим абортom в I и II триместрах (34,3, 40% соответственно), по поводу которого назначались гестагены до 18-й недели беременности.

В 1-й группе кесарево сечение проведено у 12 (34,3%) женщин, показаниями к нему стали прогрессирующее ухудшение течения беременности за счет преэклампсии, внутриутробной гипоксии плода. В 1-й группе у 13 (65,7%) женщин при родах через естественные родовые пути после рождения плода послед отделился самостоятельно у 11 (84,6%), у 2 (15,4%) выполнены ручное отделение и выделение последа.

В табл. 1 отражена средняя кровопотеря в обследуемых группах в зависимости от способа родоразрешения.

Представленные данные свидетельствуют, что кровопотеря была достоверно выше при проведении кесарева сечения в 1-й группе.

Особенности послеродового периода в обследуемых группах представлены в табл. 2, осложнения послеродового периода чаще отмечались в 1-й группе. В табл. 3 приведены особенности состояния плода в ретроспективных группах.

В 1-й группе у 34,3% плодов отмечен синдром задержки внутриутробного развития по данным УЗИ, гипоксия плода – по данным кардиотокографии (КТГ). Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют о том, что в 1-й группе по сравнению с контролем оценка по шкале Апгар, масса тела и длина новорожденных были достоверно меньше, чем в контрольной группе.

При проведении ретроспективного анализа мы выявили неблагоприятное течение гестационного периода, родов и послеродового периода у большинства женщин с хронической АГ. Полученные данные не противоречат мнению, что у женщин с хронической АГ отмечаются высокая частота преэклампсии (25,9%), кесарева сечения (41,4%), индуцированных преждевременных родов (28,1%) и как следствие – рождение маловесных детей (16,9%), частая необходимость оказания им реанимационных мероприятий (20,5%) и, соответственно, неблагоприятные перинатальные исходы (4,0%) [11]. Мы обратили внимание на то, что у 12 женщин с хронической АГ по поводу угрожаемого абортa в I триместре назначались гестагены (дидрогестерон) до 18-й недели гестации. На фоне применения гестагенов реже отмечались плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преэклампсия. Общеизвестно, что производные прегнандиена и прегнена обладают большой эффективностью в снижении частоты невынашивания, улучшают кровоток в эндометрии [12]. Роль гестагенов в пролонгации беременности при осложненном течении показана нами в ряде экспериментальных работ [13, 14].

Заключение

Таким образом, у женщин с хронической эссенциальной гипертензией беременность протекает осложненно, сопровождаясь плацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода, высокими частотой кесарева сечения и кровопотерей в послеродовом периоде, низкими показателями здоровья новорожденных. При хронической эссенциальной гипертензии отмечается высокая частота угрожающего аборта в I и II триместрах, что требует проведения коррекции гестагенами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Подгорный И.В. Современные аспекты хронической артериальной гипертензии при беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2015;3:58 [Petrov IuA, Chebotareva Iulu, Ovsiannikov VG, Podgorniy IV. Sovremennye aspekty khronicheskoi arterial'noi gipertenzii pri beremennosti (obzor literatury). *Meditsinskii vestnik Iuga Rossii*. 2015;3:58 (in Russian)].
2. Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., Филиппов О.С., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах, послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции*. 2015;6:46-59 [Cukhikh GT, Khodzhaeva ZS, Filippov OS, et al. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremia beremennosti, v rodakh, poslerodovom periode. Preeklampsia. Eklampsia. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). *Problemy reproduksii*. 2015;6:46-59 (in Russian)].
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, 2017 [Radzinsky VE. Obstetric aggression. Moscow: Status Praesens, 2017 (in Russian)].
4. Стрюк Р.И. Артериальная гипертония при беременности: диагностика, особенности лечения, прогноз. *Лечебное дело*. 2014;3:4-11 [Striuk RI. Arterial'naia gipertoniia pri beremennosti: diagnostika, osobennosti lecheniia, prognoz. *Lechebnoe delo*. 2014;3:4-11 (in Russian)].
5. Masoudian P, De Nanassy J, El Demellawy D, et al. Oocyte donation pregnancies and risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):328-39.
6. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016 [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2016 (in Russian)].
7. Айламазян Э.К., Репина М.А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». *Журн. акушерства и женских болезней*. 2012;61(5):3-9 [Ailamazian EK, Repina MA. Kommentarii k klinicheskomu protokolu "Gipertenzia vo vremia beremennosti, preeklampsia, eklampsia". *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012;61(5):3-9 (in Russian)].
8. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(3):13-9 [Makarov OV, Volkova EV, Lysyuk Elu, Kopylova IuV. Fetoplatsentarnyi angiogenez u beremennykh s platsentarnoi nedostatochnost'iu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2013;7(3):13-9 (in Russian)].
9. Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., Подгорный И.В. Медико-социальные факторы при артериальной гипертензии у первобеременных женщин. *Журн. научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(10):42-4 [Chebotareva Iulu, Petrov IuA, Podgorniy IV. Mediko-sotsial'nye faktory pri arterial'noi gipertenzii u pervoberemennykh zhenshchin. *Zhurn. nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017;19(10):42-4 (in Russian)].
10. Хутиева М.Я., Чеботарева Ю.Ю. Медико-социальные особенности у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов. *Проблемы женского здоровья*. 2014;9(3):30-6 [Khutueva Mla, Chebotareva Iulu. Mediko-sotsial'nye osobennosti u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta v zavisimosti ot pariteta rodov. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2014;9(3):30-6 (in Russian)].
11. Аксенова А.С. Хроническая артериальная гипертензия и беременность (обзор литературы). *Здоровье семьи – 21 век*. 2015;4(4):1-15 [Aksenova AS. Khronicheskaiia arterial'naia gipertenzia i beremennost' (obzor literatury). *Zdorov'e semi – 21 vek*. 2015;4(4):1-15 (in Russian)].
12. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Library*. 2011. DOI:10.1002/14651858
13. Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В., Овсянников В.Г., Петров Ю.А. Особенности гормонального профиля в динамике беременности у крыс линий SHR и WISTAR-KYOTO. *Крымский журн. экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(4):42-7 [Chebotareva Iulu, Podgorniy IV, Ovsiannikov VG, Petrov IuA. Osobennosti gormonal'nogo profil'a v dinamike beremennosti u krys linii SHR i WISTAR-KYOTO. *Krymskii zhurn. eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2018;8(4):42-7 (in Russian)].
14. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., и др. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013;17(26):50-3 [Chebotareva Iulu, Ovsiannikov VG, Khutueva Mla, et al. Modelirovanie preeklampsii v eksperimente u krys. *Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2013;17(26):50-3 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Использование лубрикантов для коррекции сексуальной дисфункции у женщин

Т.А. Обоскалова✉, А.В. Воронцова, М.А. Звычайный

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обзор литературы посвящен использованию лубрикантов у женщин при сексуальной дисфункции. Цель применения лубрикантов – предотвращение травматизации слизистой оболочки влагалища во время полового акта, а также облегчение введения пессариев. Однако наряду с веществами, оптимизирующими действие лубрикантов, в их состав включается ряд соединений, которые могут вызвать негативные реакции тканей и усугубить существующий дискомфорт. Кроме того, повышенное значение pH лубриканта способно оказывать цитотоксическое действие на эпителий половых путей женщины. К сожалению, информированность врачей – акушеров-гинекологов о свойствах и ассортименте лубрикантов недостаточна. Поэтому знание исходного состояния пациентки (как гинекологической, так и соматической патологии), причин развития сексуальной дисфункции, характера контрацепции и, что не менее важно, особенностей состава лубриканта позволит грамотно выбрать оптимальное средство для улучшения качества сексуальных контактов без развития побочных эффектов и ухудшения состояния женщины.

Ключевые слова: лубриканты, женская сексуальная дисфункция

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. Использование лубрикантов для коррекции сексуальной дисфункции у женщин. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 566–570. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201085

REVIEW

Use of lubricants to correct sexual dysfunction in women

Tatyana A. Oboskalova✉, Anna V. Vorontsova, Maksim A. Zvychnyy

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

A literature review focuses on the use of lubricants in women for sexual dysfunction. The use of lubricants is intended to prevent trauma to the lining of the vagina during intercourse and to facilitate the insertion of pessaries. Along with substances that optimize the action of lubricants, they include a number of compounds that can cause negative reaction mechanisms and aggravate existing discomfort. In addition, an increased pH of the lubricant can have a cytotoxic effect on the epithelium of the female genital tract. Unfortunately, the awareness of obstetricians and gynecologists about the properties and range of lubricants is insufficient. Therefore, knowledge of the initial state of a woman, the reasons for the development of sexual dysfunction, the nature of contraception, and no less important, the structure of the composition of the lubricant will competently make it possible to select the optimal means to improve the quality of sexual contacts without developing side effects and improving the condition of a woman.

Keywords: lubricants, female sexual dysfunction

For citation: Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychnyy MA. Use of lubricants to correct sexual dysfunction in women. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 566–570. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201085

Многие женщины ассоциируют свое физическое и эмоциональное самочувствие с сексуальными отношениями, считая их важной составляющей качества жизни [1–3]. Нарушения сексуальной функции, которые отмечают сами пациенты и выявляют врачи, носят весьма разнообразный характер и обусловлены как психологическими, так и физическими причинами [4–7].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) сексуальная дисфункция определена как «явление, делающее невозможным участие в половых отношениях в желаемом для лица виде» [8]. В частности, дефиниция F52.2 объединяет недостаточность генитальной реакции и расстройство сексуального возбуждения у

женщин (сухость влагалища), а F53.3 включает оргазмическую дисфункцию [8]. Классификация Американской психиатрической ассоциации 2013 г. представляет 5 типов сексуальной дисфункции:

- 1) нарушение полового влечения или возбуждения;
- 2) дизоргазмию;
- 3) болевой синдром, вульвовагинальную/тазовую боль;
- 4) лекарственную сексуальную дисфункцию;
- 5) другие сексуальные нарушения [8].

В классе заболеваний мочеполовой системы МКБ-10 есть дефиниция, зарегистрированная в МКБ-10 как диспареуния – N94.1 [9]. Данное состояние характеризуется дискомфортом или болевыми ощущениями во время

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Обоскалова Татьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN-код: 9364-2321

Воронцова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN: 1556-6528; Author ID: 849586; Scopus Author ID: 57200595728

Звычайный Максим Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: maksim.zvychnyy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4728-9553; SPIN-код: 7879-6711

✉ **Tatiana A. Oboskalova** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN code: 9364-2321

Anna V. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN: 1556-6528; Author ID: 849586; Scopus Author ID: 57200595728

Maksim A. Zvychnyy – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: maksim.zvychnyy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4728-9553; SPIN code: 7879-6711

полового акта, что может стать причиной снижения полового влечения и нарушения оргазмической функции вплоть до манифестации психогенных расстройств [9, 10]. Диспареуния, вагинизм и расстройства пенетрации, проявляющиеся выраженным спазмом мышц живота и тазового дна, ассоциированные с болевым синдромом во время половой близости, характеризуются чувством страха, который еще более усугубляет возникший мышечный спазм [5, 11].

Причины формирования женской сексуальной дисфункции весьма разнообразны. Исследователи выделяют группу биологических факторов, включающих возраст и физическое здоровье человека [5, 8]. К социальным факторам относятся уровень образования, материальная обеспеченности, социальная поддержка. Важное значение имеют межличностные и психологические факторы [10]. К развитию сексуальной дисфункции могут привести вредные привычки и прием лекарственных препаратов. Следует учитывать и транзиторные физиологические факторы, такие как беременность и послеродовой период, лактацию и грудное вскармливание [4, 5, 8].

Гинекологическое здоровье, безусловно, относится к ряду биологических факторов сексуальной дисфункции. Однако, прежде чем обратиться к сексологу, женщины чаще всего приходят на прием к акушеру-гинекологу с целью выявления или исключения заболеваний женской половой сферы. Действительно, в гинекологической практике известно немало заболеваний, сопровождающихся либо тазовой болью, либо неприятными ощущениями и выделениями в нижнем этаже половой системы [1, 5]. К таковым относятся эндометриоз разных локализаций, миома матки, последствия травм промежности в виде рубцовых деформаций и недостаточности тазового дна, острые и хронические воспалительные или атрофические процессы [3, 4, 10, 11]. На прием к гинекологу женщины чаще всего обращаются в связи с появлением патологических выделений из влагалища, которые являются клиническими признаками дисбиотических или воспалительных процессов в половых путях [12–15]. Патологические выделения зачастую сопровождаются зудом, жжением, неприятным запахом, что также может стать причиной сексуальной дисфункции [12–15]. Поэтому выявление и лечение гинекологических заболеваний может оказаться основным этапом в коррекции и профилактике сексуальной дисфункции [1, 4, 5, 16].

Сексуальные дисфункции описаны не только при гинекологических, но и при ряде соматических заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, фибромиалгия, ревматоидный артрит [17, 18]. О.В. Теплякова и соавт. показали, что сексуальные дисфункции коррелируют с активностью ревматоидного артрита, когда нарушена подвижность в тазобедренных суставах, и противоревматическая терапия позволяет нивелировать данную симптоматику. Поэтому авторы рекомендуют использовать опросник «Индекс женской сексуальной функции» (Female Sexual Function Index – FSFI) для оценки сексуальной функции у женщин с ревматическими заболеваниями не только с целью повышения качества жизни, но и для повышения комплаентности пациенток к выполнению рекомендаций специалиста-ревматолога [18].

Эпителий влагалища в репродуктивном возрасте женщин под воздействием циркулирующих в крови эстрогенов, андрогенов и прогестерона подвергается пролиферации, дифференцировке, созреванию и десквамации [19, 20]. Известно, что синтез стероидов в яичниках регулируется рядом ферментов, в частности 17 α -гидроксилазой и ароматазой [19, 20]. Однако экспрессия аналогичных ферментов выявлена и в эпителиальных клетках влагалища, что может указывать на локальный синтез стероидов [19, 20]. Толщина эпителиального пласта наибольшая в репродуктивном возрасте. В середине менструального цикла на фоне максимального влияния эстрогенов поверхностные клетки ваги-

нального эпителия пребывают в фазе зрелости и содержат большое количество гликогена. Во II фазу менструального цикла под влиянием прогестерона происходят разрушение и десквамация эпителиальных клеток, благодаря чему гликоген из них высвобождается и служит питательным субстратом для молочнокислых бактерий, которые в процессе своей жизнедеятельности вырабатывают молочную кислоту, способствующую кислой реакции вагинальной среды, что, в свою очередь, создает оптимальные условия для лактобацилл и обеспечивает здоровье влагалища [13, 20, 21].

Морфология и функция сосудистых, эпителиальных, железистых структур влагалища и вульвы определяются нейроэндокринным состоянием репродуктивной системы, а также локальной гормональной регуляцией [13, 19, 22, 23]. Лубрикация влагалища обеспечивается транссудатом влагалищного эпителия, имеющим слизистую консистенцию, а также секретом мелких и больших желез преддверия влагалища, содержащим белки, полисахариды и антибактериальные компоненты [24–26]. Влагалищная жидкость содержится во влагалище в количестве 0,5–1,5 мл и представляет собой водный раствор электролитов, глюкозы, аминокислот, кроме того, она содержит липиды, белки, ферменты, разрушенные эпителиальные клетки, продукты жизнедеятельности микроорганизмов [20].

Продуцирование вагинальной жидкости, выработка секрета малыми и большими железами преддверия влагалища, зависящими от эстрогенной насыщенности организма, закономерно снижаются с наступлением естественной и/или искусственной менопаузы, а значит, уменьшается и лубрикация слизистой оболочки половых путей [27, 28]. Снижение лубрикации проявляется жалобами на сухость во входе во влагалище, дискомфортом во время половой близости, что предшествует или инициирует возникновение сексуальной дисфункции [22, 23].

Снижение сексуальной активности чаще всего наблюдается в периоде менопаузального перехода и постменопаузе. Обычно женщины воспринимают эти изменения как закономерные и не обращаются за медицинской помощью, при этом у них значительно страдают физическое самочувствие, личная самооценка, психоэмоциональное состояние и качество жизни в целом, хотя около 60% пациенток старше 60 лет являются сексуально активными, а в возрасте 70–79 лет – почти каждая 5-я [5–8].

В периоде менопаузального перехода, и особенно в постменопаузе, диспареуния является весьма частой жалобой пациенток, что связано с вульвовагинальной атрофией (ВВА), обусловленной эстрогенным дефицитом и/или генитальным пролапсом, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани [22–24, 28]. По данным исследования А.В. Глазуновой и соавт., дискомфорт во влагалище испытывали 41,3–54,1% женщин с явлениями ВВА, что вызывало у них отрицательные эмоции, а также снижало сексуальную активность – только 44,7% женщин продолжали сексуальную жизнь. Причиной отказа от сексуальных отношений женщины отметили именно ВВА и указали, что это стало фактором ухудшения взаимоотношений с партнерами [29].

В 2014 г. комиссия NAMS (North American Menopause Society) и IMS (International Menopause Society) вместо понятия ВВА утвердили термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС), который объединяет изменения, возникающие в области вульвы, влагалища, уретры и мочевого пузыря, и проявляется не только генитальными, но и урологическими симптомами, такими как сухость слизистых оболочек влагалища, жжение, зуд в области вульвы, диспареуния, а также недержание мочи и прогрессирование генитального пролапса [8, 11, 20, 30, 31]. Авторы указывают на ключевую роль ГУМС в возникновении сексуальной дисфункции, поскольку снижение лубрикации, сухость влагалища и диспареуния, как наиболее частые

ОБЗОР

симптомы ГУМС, негативно влияют на другие компоненты сексуального ответа – влечение, возбуждение, общую удовлетворенность [7, 8, 32].

Исследование распространенности и структуры сексуальных дисфункций у женщин, которые обращались за медицинской помощью к акушерам-гинекологам, проведенное Н.Н. Стеняевой и соавт., показало, что, согласно опроснику FSFI, по доменам «сексуальное желание», «возбуждение», «лубликация», «оргазм», «удовлетворенность», за исключением домена «боль», в возрастных группах 45–49 и 60 лет и старше выявлены статистически значимые различия с пациентками в возрасте 21–29 и 30–44 года в сторону снижения балльной оценки указанных ощущений [2]. Так, показатель «возбуждение» в группе 30–44 года составлял $4,6 \pm 0,9$ балла, а в группе старше 60 лет – только $2,4 \pm 0,3$ балла, показатель «лубликация» соответственно возрастным категориям был $4,6 \pm 0,7$ и $3,6 \pm 0,6$ балла. При этом показатель «боль» в группе женщин старшего возраста был ниже: $3,6 \pm 0,6$ балла по сравнению с группой 30–44 года – $5,0 \pm 1,1$. Выявленные отклонения большинство авторов трактуют как закономерное снижение сексуальной функции, обусловленное гормональными расстройствами периода постменопаузы [2]. Однако и в группах до 29 лет, 30–44 года встречались женщины, показавшие крайне низкую оценку в доменах «возбуждение» и «лубликация», что указывает на наличие сексуальных нарушений в более молодом возрасте [2].

Изучение сексуального функционирования у женщин, страдающих бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами показало, что при нарушении фертильности наблюдаются снижение сексуального влечения и возбуждения, ухудшение оргастичности, нарушение лубликации, развивается диспареуния. Продемонстрировано, что патогенетические механизмы этих нарушений связаны с особенностями экспрессии генов факторов вагинальной трансклеточной секреции (AQP3, ESR1, VEGF121 и VEGF165) [16].

По данным нашего предыдущего исследования, из числа опрошенных женщин в возрасте 20–60 лет дискомфорт в момент пенетрации отметили 63,5% респонденток, он проявлялся сухостью и жжением, болью и страхом перед половым актом. Во время полового акта 68,3% также испытывали сухость, жжение и боль. Дискомфорт сохранялся и после завершения сексуального контакта у 50,5% женщин, причем данные жалобы предъявляли как женщины в возрасте до 29 лет, так и 50–59 лет, хотя у последних частота неприятных ощущений при половой близости была больше и составляла 88,9%. Оценка частоты дискомфорта в зависимости от частоты половых контактов показала, что чем реже контакты, тем чаще ощущается дискомфорт [33].

Для большинства женщин в постменопаузе решением проблемы является интравагинальное применение препаратов эстриола, но в репродуктивном возрасте использование локальных эстрогенов показано только в случаях преждевременного угасания функции яичников [23, 28, 29, 34]. Интравагинальные эстрогены отвергаются частью пациенток ввиду наличия ряда противопоказаний и нежелания женщины использовать какие-либо гормональные препараты [7, 20, 29].

Для симптоматической помощи пациенткам, испытывающим сухость и дискомфорт во входе во влагалище, страдающим диспареунией, могут быть использованы увлажняющие средства и лубриканты на водной или силиконовой основе [20, 26, 29]. В отечественной и зарубежной литературе имеется определенное число публикаций о применении лубрикантов у женщин перименопаузального возраста, но крайне мало сведений о проблемах недостаточной лубликации и дискомфорта во время полового акта и использовании лубрикантов в репродуктивном возрасте [24, 26, 34]. Тем не менее в реальной клинической практике при опросе пациенток установлено, что лубриканты применяются довольно широко, выбираются произвольно, без

объективной оценки состояния половой системы женщины и без учета состава и свойств лубриканта [7, 8, 24, 33]. По данным американских исследователей, 62,0% женщин в широком возрастном диапазоне (18–60 лет) использовали лубрикант во время половой близости [26, 35]. По нашим данным, для уменьшения неприятных ощущений и достижения оргазма 41,5% женщин самостоятельно применяли лубриканты [33].

Помимо лубрикантов, оптимизирующих сексуальные контакты, пациенткам с жалобами на сухость во влагалище независимо от наличия половых контактов могут быть предложены влагалищные увлажнители, которые имитируют естественные выделения из влагалища, адсорбируются на коже и слизистых. Их действие более длительное, чем у лубрикантов, поэтому они могут применяться несколько раз в неделю независимо от сексуальной активности. Однако пациенток следует проинформировать о том, что вагинальные увлажнители являются лишь симптоматическим средством, не устраняют основную причину ВВА и не могут ее излечить [7, 36].

Использование лубрикантов преследует цель предотвращения травматизации слизистой оболочки влагалища во время полового акта, а также они могут применяться для облегчения введения пессариев. Механизм действия лубрикантов заключается в увлажнении тканей, возникающем в результате высвобождения воды из гелевой основы лубриканта, вследствие чего нивелируется дефицит естественной смазки, скольжение мужских и женских половых органов относительно друг друга происходит щадящим образом, поэтому сексуальная дисфункция, обусловленная недостаточной увлажненностью и/или атрофией вагинального эпителия, нивелируется частично или полностью: при использовании адекватно подобранного лубриканта генитальный дискомфорт купировался у 80% женщин [8, 20, 26].

Важнейшим компонентом лубрикантов является вода, находящаяся в комплексе с полимерами, выполняющими роль загустителей и пластификаторов, обеспечивающих абсорбцию воды на коже и слизистых оболочках. Весьма важным параметром считается осмоляльность используемого средства. Всемирная организация здравоохранения рекомендует, чтобы осмоляльность личной смазки не превышала 380 мОсм/кг, однако приемлемым может быть уровень 1200 мОсм/кг. Еще более высокие показатели могут оказать цитотоксическое действие на эпителий и вызвать его повреждение [36].

Помимо основных веществ производители включают в состав лубрикантов дополнительные компоненты с целью профилактики воспалительных процессов вульвовагинальной зоны, нормализации кислотно-основного состояния [7, 8, 20]. Для достижения эффекта длительного увлажнения используются добавки гиалуроновой кислоты, которая способствует поддержанию внеклеточной структуры эпителия влагалища, снимает жжение и зуд. Однако наряду с веществами, оптимизирующими действие лубрикантов, в их состав включаются парабены и пропиленгликоль, которые могут вызвать негативные реакции тканей и усугубить существующий дискомфорт [7, 8, 35].

При нестабильности вагинального микробиома у значительной части женщин стихийное применение лубрикантов без учета микробного состава или кислотно-основного состояния вагинальной жидкости может нарушить баланс вагинальной микробиоты [36]. Поэтому рекомендации по правильному использованию смягчающих средств могут быть принципиально значимыми для женщин, особенно тех, кто в недавнем прошлом перенес бактериальный вагиноз или неспецифический вагинит. Вагинальные лубриканты должны иметь pH около 4,5 [36]. При исследовании влияния увлажнителей при симптомах атрофии влагалища и других патологий мочеполовой системы на лактофлору

влагалища и колибациллярную флору мочевых путей продемонстрировано, что влияние на мочеполовую микрофлору может быть не только положительным, но и создавать риск инфекций мочеполовых путей у женщин [35].

Лубриканты обладают не только смягчающим и скользящим эффектом, облегчающим половой акт, но и способны модифицировать сексуальные ощущения в зависимости от состава. В частности, лубриканты Бренда Durex®, изготовленные на основе воды, которая прошла несколько этапов фильтрации. Интимный гель-смазка Durex Naturals – легкий лубрикант на водной основе с экстрактом алоэ вера, не содержит ароматизаторов и красителей, которые могут способствовать раздражению нежной, чувствительной кожи интимной зоны, имеет биологически совместимый pH за счет содержания молочной кислоты. Но в целом в состав лубрикантов входят глицерол, бензойная кислота, пропиленгликоль, натрий сахаринат, гидроксид натрия, гидроксизетилцеллюлоза, ароматизаторы, расширяющие варианты применения этих средств. Выделяются лубриканты с определенным лечебным эффектом, снимающие раздражение и зуд, способствующие заживлению мелких повреждений слизистой оболочки. Добавление ароматизаторов-афродизиаков активизирует фазу возбуждения. Средства с охлаждающим эффектом способствуют пролонгации полового акта в случаях преждевременного семяизвержения. Согревающие лубриканты за счет усиления кровообращения в области гениталий вызывают более яркие сексуальные переживания.

Важным свойством лубрикантов на водной или водно-силиконовой основе является их совместимость с латексными презервативами. Дискомфорт и снижение чувствительности, возникающие при использовании презервативов, – причина отказа от барьерной контрацепции, что чревато риском инфекций половых путей и незапланированной беременностью, поэтому необходимость использовать лубриканты при контрацепции презервативами возникает нередко. Пользователи применяют для лубрикации кремы, масла, что категорически нежелательно, так как нарушает целостность презервативов.

Таким образом, применение лубрикантов обеспечивает высокую защиту слизистых оболочек половых органов от травматизации, снижает риск инфекций, передаваемых половым путем, создает ощущение комфорта во время полового акта и способствует восстановлению нормальной сексуальной жизни как женщины, так и ее партнера во всех возрастных группах [7, 8, 26]. Этим объясняется рост популярности лубрикантов среди населения. В широком доступе имеется большой ассортимент средств с различным составом. Ввиду того, что использование лубрикантов нередко носит практически постоянный характер и может вызвать негативные реакции тканей половых органов, для принятия решения о применении увлажняющих средств и правильном их выборе целесообразно обратиться за консультацией к врачу [7]. Однако информированность врачей – акушеров-гинекологов о свойствах и ассортименте лубрикантов недостаточна. Научные исследования на данную тему весьма ограничены, тем не менее специалисты, занимающиеся этими вопросами, считают необходимым повышение знаний врачей о причинах сексуальной дисфункции, в том числе обусловленной ВВА и ГУМС, способах гормональной и негормональной коррекции сексуального дискомфорта, включающей использование лубрикантов и увлажняющих средств [7, 9, 26, 37].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Балан В.Е., Ковалева Л.А., Злотникова Ю.П. Необходимость интимной гигиены в постменопаузе. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2016;7(1):26-30 [Balan VE, Kovalyova LA,

- Zlotnikova YuP. Necessity for intimate hygiene in postmenopausal period. *Medical alphabet. Modern gynecology*. 2016;7(1):26-30 (in Russian)].
- Стеняева Н.Н., Красный А.М., Григорьев В.Ю. Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;44:26-33 [Stenyayeva NN, Krasny AM, Grigoryev VYu. Vaginal Dryness: Molecular Biological and Sexological Aspects. *Effective pharmacotherapy*. 2017;44:26-33 (in Russian)].
- Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В. Эффективность негормональной терапии атрофического вагинита у женщин в постменопаузе. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):257-61 [Narimanova MR, Saprykina LV. The efficacy of non-hormone therapy for atrophic vaginitis in postmenopausal women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):257-61 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-3-257-261
- Доброхотова Ю.Э., Камалов А.А., Слободянюк Б.А., и др. Особенности сексуальной функции у пациенток с пролапсом гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2020;8:112-9 [Dobrokhotova YuE, Kamalov AA, Slobodyanyuk BA, et al. Characteristic features of sexual function in patients with pelvic organ prolapse. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2020;8:112-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.8.112-119
- Котова А.И., Булгакова С.В., Меликова А.В., Романчук Н.П. Сексуальная дисфункция у женщин в постменопаузе. Роль препаратов тестостерона в ее коррекции (литературный обзор). *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(4):104-20 [Kotova AI, Bulgakova SV, Melikova AV, Romanchuk NP. Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women. The Role of Testosterone in Its Correction (Literary Review). *Bulletin of Science and Practice*. 2021;7(4):104-20 (in Russian)]. DOI:10.33619/2414-2948/65/15
- Семенюк Л.М., Демьяненко Л.В., Чернуха Л.С. Сексуальная дисфункция у жінок різного репродуктивного віку. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019;67(3):21-5 [Semenyuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS. Sexual dysfunction in women of different reproductive ages. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2019;67(3):21-5 (in Russian)]. DOI:10.30978/CEES-2019-3-21|2019-3-21
- Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric*. 2020;1-6. DOI:10.1080/13697137.2020.1820478
- Козлов П.В., Стеняева Н.Н., Калиматова Д.М. Женские сексуальные расстройства: пособие для медицинских работников. М., 2020 [Kozlov PV, Stenyayeva NN, Kalimatova DM. Female sexual disorders: a guide for medical workers. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф., Чаусов А.А. Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции. *Гинекология*. 2021;23(2):149-54 [Stenyayeva NN, Chritinin DF, Chausov AA. Gynecological diseases as predictors of female sexual dysfunction. *Gynecology*. 2021;23(2):149-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200784
- Кремлева О.В., Маленких Г.А. Сексуальные дисфункции у женщин с лейомиомами матки: коморбидность с психическими расстройствами. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016;3(8):88-93 [Kremleva OV, Malenikh GA. Sexual dysfunctions in women with uterine leiomyomas: comorbidity with mental disorders. *Herald of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;3(8):88-93 (in Russian)].
- Нечипоренко Н.А., Бут-Гусаим А.С., Нечипоренко А.Н. Сексуальные расстройства у женщин, перенесших операции по поводу пролапса тазовых органов или недержания мочи при напиржении с использованием синтетических протезов. *Акушерство и гинекология*. 2021;5:33-9 [Nechiporenko NA, But-Gusaim AS, Nechiporenko AN. Sexual disorders in women who have undergone surgery for pelvic organ prolapse or stress urinary incontinence using synthetic prostheses. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2021;5:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.5.33-39
- Гомберг М.А. Диагностика и лечение рецидивирующих вагинальных выделений некандидозного происхождения у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;5:138-42 [Gomberg MA. Diagnosis and treatment of recurrent vaginal discharge of non-Candida origin in women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2018;5:138-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.5.138-142
- Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Эндокринные аспекты ведения пациенток с вагинальными инфекциями. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:141-6 [Andreeva EN, Absatarova YuS. Endocrine aspects of the management of patients with vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:141-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.3.141-146
- Пустотина О.А., Остроменский В.В. Обзор современных рекомендаций ведения женщин с выделениями из половых путей. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:180-4 [Pustotina OA, Ostromensky VV. Review of current guidelines for the management of women with vaginal discharge. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2019;5:180-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.5.180-184
- Тапильская Н.И., Долгушина В.Ф., Мингалева Н.В. Оценка влияния интимной гигиены гелем «Эпиген Интим» на дискомфорт в области наружных половых органов: результаты наблюдательного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2020;9 [Tapislaya NI, Dolgushina VF, Mingalova NV. Evaluation of the impact of intimate hygiene with Epigen Intim gel on discomfort in the area of external genital organs: results of an observational study. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.9
- Стеняева Н.Н., Красный А.М., Хритинин Д.Ф., и др. Особенности молекулярных механизмов вагинальной секреции у женщин со сниженным сексуальным функционированием

- в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:165-73 [Steniaeva NN, Krasnyi AM, Khritinin DF, et al. Osobennosti molekuliarnykh mekhanizmov vaginal'noi sekretsii u zhenshchin so snizhennym seksual'nym funktsionirovaniem v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:165-73 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.7.165-173
17. Погорелова А.С., Беркетова Т.Ю., Мельниченко Г.А., Рагозин А.К. Факторы риска сексуальной дисфункции у женщин с сахарным диабетом 2 типа. *Доктор.Ру. Эндокринология*. 2012;69(1):74-9 [Pogorelova AS, Berketova TYu, Melnichenko GA, Ragozin AK. Risk factors of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Doctor.Ru. Endocrinology*. 2012;69(1):74-9 (in Russian)].
 18. Теплякова О.В., Морозова А.А., Попов А.А. Сексуальная дисфункция у женщин с ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2021;15(3):43-9 [Teplyakova OV, Morozova AA, Popov AA. Sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya/Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):43-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-20213-43-49
 19. Dos Santos AS, Conley AJ, de Oliveira MF, et al. Immunolocalisation of steroidogenic enzymes in the vaginal mucous of *Galeaspixii* during the estrous cycle. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1).
 20. Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Использование лубрикантов при вульвовагинальной атрофии. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):163-7 [Dobrokhotova YuE, Khlynova SA. Lubricants application in vulvovaginal atrophy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;2(1):163-7 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2018-1-2-163-16721
 21. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Современные направления в лечении бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2019;12:193-6 [Apolikhina IA, Efendieva ZN. Current trends in the management of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;12:193-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.12.193-196
 22. Федорова А.И. Эндокринологические аспекты сексуального здоровья женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;LXII(5):75-84 [Fedорова AI. Endocrinological aspects of women's sexual health. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;LXII(5):75-84 (in Russian)].
 23. Cesarone MR, Belcaro G, Scipione C, et al. Prevention of vaginal dryness in perimenopausal women. Supplementation with Lady Prelox®. *Minerva Ginecol*. 2019;71(6):434-41. DOI:10.23736/S0026-4784.19.04466-6
 24. Pinkerton JV, Bushmakin AG, Komm BS, Abraham L. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning. *Maturitas*. 2017;100:57-63.
 25. Mitchel KR, Geary R, Graham CA, et al. Painful sex (dyspareunia) in women: prevalence and associated factors in a British population probability survey. *BJOG*. 2017;124(11):1689-97.
 26. Herbenick D, Reece M, Hensel D, et al. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a progressive daily diary study. *J Sex Med*. 2011;8:202-12.
 27. Кузнецова И.В. Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):9-14 [Kuznetsova IV. Vaginal dryness and quality of life in mature women. *Consilium Medicum*. 2020;22(6):9-14 (in Russian)].
 28. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(3):227-38 [Makatsarya AD, Blinov DV, Bitsadze VO, Khizroeva JK. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estradiol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227-38 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238
 29. Глазунова А.В., Юреньева С.В., Ежова Л.С. Вульвовагинальная атрофия: симптомы, влияние на эмоциональное благополучие, качество жизни и сексуальную функцию. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:97-102 [Glazunova AV, Yureneva SV, Yezhova LS. Vulvovaginal atrophy: symptoms, impact on emotional well-being, quality of life and sexual function. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015;12:97-102 (in Russian)].
 30. Еприкян Е.Г., Юреньева С.В., Донников А.Е., Ежова Л.С. Взаимосвязь между симптомами вульвовагинальной атрофии и микробиотой влагалища у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2019;11:152-9 [Eprikyan EG, Yureneva SV, Donnikov AE, Yezhova LS. The relationship between the symptoms of vulvovaginal atrophy and the vaginal microbiota in postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;11:152-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.11.152-159
 31. Ильина И.Ю., Чикишева А.А., Доброхотова Ю.Э. Особенности течения недержания мочи в разные периоды жизни женщины. *Акушерство и гинекология*. 2020;10:195-202 [Ilyina IU, Chikisheva AA, Dobrokhotova YuE. The course of urinary incontinence in different periods of a woman's life. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;10:195-202 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.10.195-202
 32. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Vulvovaginal atrophy terminology consensus conference panel. *Menopause*. 2014;21:1063-8.
 33. Обоскалова Т.А., Гущина К.Г., Саттарова В.В. Генитальные причины сексуальных дисфункций у женщин. *Уральский медицинский журнал. Акушерство и гинекология*. 2015;5(128):40-4 [Oboskalova TA, Gushchina KG, Sattarova VV. Genital causes of sexual dysfunctions in women. *Ural Medical Journal. Obstetrics and gynecology*. 2015;5(128):40-4 (in Russian)].
 34. Domoney C, Short H, Particco M, Panay N. Symptoms, attitudes and treatment perceptions of vulvo-vaginal atrophy in UK postmenopausal women: Results from the RELATIVE-EU study. *Post Reprod Health*. 2020;26(2):101-9. DOI:10.1177/2053369120925193
 35. Hung KJ, Hudson PL, Bergerat A, et al. Effect of commercial vaginal products on the growth of uropathogenic and commensal vaginal bacteria. *Sci Rep*. 2020;10. DOI:10.1038/s41598-020-63652-x
 36. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019;36:897-908. DOI:10.1007/s40266-019-00700-w
 37. Юреньева С.В., Глазунова А.В., Еприкян Е.Г., и др. Клинико-патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:143-50 [Yureneva SV, Glazunova AV, Eprikyan EG, et al. Clinical and pathogenetic aspects of therapy of vulvo-vaginal atrophy in postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017;6:143-50 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCOR.RU

Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом

К.П. Тевлин^{✉1}, Б.В. Ханалиев¹, Д.К. Тевлин²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать современные подходы к консервативной терапии острого (обострение хронического) цистита у женщин в сочетании с бактериальным вагинозом. Подчеркнуть значимость *Escherichia coli* как главного возбудителя инфекции мочевыводящих путей (ИМП) вследствие наличия факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию, но и препятствуют развитию иммунного ответа. Обратить внимание на важность бактериального вагиноза как фактора, способствующего развитию и поддержанию острого цистита у женщин. Обосновать необходимость дифференциального подхода к назначению антимикробных препаратов у пациентов с ИМП и бактериальным вагинозом, а также использование безопасных натуральных лекарственных средств в комплексной терапии ИМП.

Материалы и методы. Изучены свойства и безопасность биологически активной добавки Уронекст (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) у женщин при комплексном совместно с лекарственными препаратами лечении острого (обострение хронического) цистита на фоне бактериального вагиноза. Проведено постмаркетинговое сравнительное исследование в параллельных группах. Исследование продолжалось в течение 4 мес и включало 60 пациенток в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 39,4 года).

Результаты. Выраженность дифференциальных симптомов острого цистита оказалась значимо ниже в группе исследования (1-я) по сравнению с группой контроля (2-я): частота моды оценки в 1-й существенно выше, чем во 2-й, – 29 и 22 соответственно ($p < 0,01$). В обеих группах отмечено значительное повышение качества жизни пациентов (оценка по шкале ACSS) после проведенного лечения (медианное значение и мода суммы баллов в группе контроля снизились с 7 до 3; $p < 0,01$, в группе исследования – с 7 до 1; $p < 0,01$). Качество жизни больных 1-й группы после лечения оказалось серьезно выше, чем во 2-й ($p < 0,01$). Важно отметить, что частота развития рецидивов после проведенного лечения оказалась значимо ниже в группе исследования по сравнению с контрольной (31,6 и 13,3% соответственно; $p < 0,01$).

Заключение. Современные биологически активные добавки в составе комплексной терапии инфекции нижних мочевыводящих путей обеспечивают существенное снижение выраженности дифференцированных симптомов острого цистита, а также значимое повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: острый цистит, бактериальный вагиноз, антимикробная терапия, биологически активная добавка, комплексная терапия

Для цитирования: Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 571–578. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201061

ORIGINAL ARTICLE

Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis

Konstantin P. Tevlin^{✉1}, Benjamin V. Khanaliev¹, Daniil K. Tevlin²

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze modern approaches to the conservative therapy of acute (exacerbation of chronic) cystitis in women in combination with bacterial vaginosis. To emphasize the importance of *Escherichia coli* as the main causative agent of urinary tract infection (UTI) due to the presence of virulence factors that not only affect the affinity of the pathogen to the urothelium, but also hinder the development of an immune response. To emphasize the importance of bacterial vaginosis as a factor contributing to the development and maintenance of acute cystitis in women. To substantiate the need for a differential approach to the appointment of antimicrobial drugs in patients with UTI and bacterial vaginosis, as well as the use of safe natural medicines in the complex therapy of UTI.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Тевлин Константин Петрович** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: opticon2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3393-5534

Ханалиев Бениамин Висампашаевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Тевлин Даниил Константинович – студент ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева»

[✉]**Konstantin P. Tevlin** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center E-mail: opticon2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3393-5534

Benjamin V. Khanaliev – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center

Daniil K. Tevlin – Student, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

Materials and methods. The properties and safety of the biologically active additive Uronext (NPO Petrovax Pharm, LLC, Russia) were studied in women with complex, together with medications, treatment of acute (exacerbations of chronic) cystitis against the background of bacterial vaginosis. A post-marketing comparative study was conducted in parallel groups. The study lasted for 4 months and included 60 patients aged 18 to 65 years (average age 39.4 years).

Results. The severity of differential symptoms of acute cystitis was significantly lower in the study group compared with the control group – the frequency of the evaluation mode in the study group was significantly higher than in the control group: 29 and 22 respectively ($p < 0.01$). In both groups, there was a significant improvement in the quality of life of patients (ACSS score) after treatment (the median value and the mode of the sum of points in the control group decreased from 7 to 3; $p < 0.01$, in the study group – from 7 to 1; $p < 0.01$). The quality of life of patients in the study group after treatment was significantly higher than in the control group ($p < 0.01$). It is important to note that the frequency of relapses after treatment was significantly lower in the study group compared to the control group (31.6 and 13.3% respectively; $p < 0.01$).

Conclusion. Modern dietary supplements as part of the complex therapy of lower urinary tract infection provide a significant reduction in the severity of differentiated symptoms of acute cystitis, as well as a significant improvement in the quality of life of patients.

Keywords: acute cystitis, bacterial vaginosis, antimicrobial therapy, dietary supplement, complex therapy

For citation: Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlin DK. Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (7): 571–578. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201061

Введение

Инфекции почек и мочевыводящих путей – многочисленная группа в структуре урологической патологии, которая занимает 3-е место среди всех инфекционных заболеваний человека и требует значительных финансовых затрат, а также влияет на качество жизни.

В медицинской литературе широко используется термин «инфекция мочевыводящих путей» (ИМП), который подразумевает воспалительный процесс в мочевыводящих путях (лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре, уретре) без вовлечения почечной паренхимы.

ИМП характеризуется наличием следующих синдромов различной степени выраженности: интоксикации (немотивированные подъемы температуры тела, снижение аппетита, бледность кожных покровов, адинамия, диспепсические расстройства), дизурии, болевого абдоминального и мочевого синдрома [1].

Escherichia coli – главный возбудитель ИМП вследствие наличия факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию, но и препятствуют развитию иммунного ответа. Кроме того, ИМП могут возникать после выполнения инструментальных вмешательств, в частности, катетеризации мочевого пузыря (до 80% внутрибольничных ИМП). Существуют группы повышенного риска развития ИМП (младенцы, беременные, люди пожилого возраста, лица с сахарным диабетом, ВИЧ-инфицированные, пациенты после травм спинного мозга, установки катетеров или с урологическими аномалиями развития), а также осложнений ИМП [2].

В России распространенность ИМП составляет 1 тыс. случаев на 100 тыс. населения в год, в 2 раза чаще ИМП встречается у женщин, чем у мужчин, причем у детей в возрасте до 6 лет данное соотношение еще больше и составляет 3:1. Кроме того, рецидив ИМП наступает у 25% в течение 6 мес, у 40% женщин – в течение 1 года. Примерные затраты на лечение эпизода ИМП, в частности, для эпизода острого цистита, составляют около 80% [3].

Исходя из всего перечисленного, необходима адекватная и эффективная этиотропная терапия инфекций нижних мочевыводящих путей ввиду большой распространенности данной нозологии, частой хронизации процесса, а также высокого риска развития осложнений ИМП. Выбор оптимальной терапии необходим также и для профилактики и лечения ИМП у людей, входящих в группы риска, так как существует большая вероятность развития тяжелых осложнений ИМП.

Одно из самых трудных обстоятельств в разрешении проблемы ИМП – возможность рецидивов, частота которых колеблется в зависимости от возраста до 50% случаев [4].

Применение антибактериальных препаратов – ключевой момент в терапии ИМП. Также в терапии ИМП используются антибиотики, при выборе которых необходимо

руководствоваться их эффективностью и безопасностью, точной этиологией заболевания, антибиотикорезистентностью возбудителей. Несмотря на то, что *E. coli* по своей природе чувствительна ко многим антибиотикам, в настоящее время в связи с появлением и распространением резистентности выбор возможных для использования препаратов может быть существенно ограничен.

По данным исследований, выявленные изменения эффективности некоторых антибиотиков показывают уменьшение их действия с одновременным повышением резистентности к ним [5].

Помимо прочего, рост заболеваемости ИМП обусловлен появлением атипичных форм микроорганизмов, которые нечувствительны ко многим антибактериальным препаратам и способны к длительному существованию в организме в виде L-форм, что затрудняет их идентификацию и лечение [2, 3].

В дополнение к постоянному увеличению резистентности штаммов к антибиотикам существует проблема возможного негативного воздействия самих антибиотиков на организм человека. Учитывая то, что для лечения ИМП в большинстве случаев необходимо назначение нескольких курсов антибактериальной терапии, а длительная терапия антибиотиками все чаще оказывается неэффективной и ведет к развитию большого количества побочных эффектов, включая нарушение микрофлоры, дальнейшее снижение иммунитета, токсические и аллергические реакции, актуальным становится использование безопасных натуральных лекарственных средств.

Материалы и методы

Авторами статьи выполнено исследование, посвященное изучению свойств и безопасности биологически активной добавки (БАД) Уронекст (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) в параллельных группах у женщин при комплексном совместно с лекарственными препаратами лечении острого (обострение хронического) цистита на фоне бактериального вагиноза. Проведено постмаркетинговое сравнительное исследование в параллельных группах. Оно продолжалось в течение 4 мес и включало 60 пациенток в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 39,4 года).

Мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Оценить свойства БАД Уронекст у женщин при комплексном совместно с лекарственными препаратами лечении острого (обострение хронического) цистита на фоне бактериального вагиноза или вульвовагинальной инфекции.
2. Оценить безопасность и переносимость БАД Уронекст у женщин при комплексном совместно с лекарственными препаратами лечении острого (обострение хронического) цистита на фоне бактериального вагиноза или вульвовагинальной инфекции.

3. Сравнить свойства и безопасность БАД Уронекст при комплексном совместно с лекарственными препаратами лечении острого (обострение хронического) цистита на фоне бактериального вагиноза или вульвовагинальной инфекции.

Мы разделили всех рандомизированных и закончивших исследование пациенток на 2 группы (по 30 в каждой):

- Группа исследования (1-я) получала Уронекст по 1 саше 7 дней в сочетании с препаратом Урофурагин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. При терапии бактериального вагиноза (вульвовагинальной инфекции) – Метрогил гель интравагинально 5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней.
- Группа контроля (2-я) получала терапию препаратом Урофурагин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. При терапии бактериального вагиноза (вульвовагинальной инфекции) – Метрогил гель интравагинально 5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Критерии включения в исследование:

1. Женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Диагноз острого цистита или обострение хронического цистита.
3. Положительный результат бактериологического анализа (более 10^4 КОЕ/мл в результатах посева мочи).
4. Микроскопическое исследование мазка со слизистой влагалища, окрашенного по Граму. Мазок – бактериальный вагиноз или неспецифическая урогенитальная инфекция.
5. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Применение антибактериальной терапии по поводу ИМП в течение последнего месяца. Пролапс гениталий $\geq$ III стадии.
2. Отягощенный аллергологический анамнез.
3. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.
4. Интерстициальный цистит.
5. Камни в мочевыводящих путях.
6. Анамнез или признаки опухолевых заболеваний мочевыводящих путей.
7. Пациентки с врожденными аномалиями развития мочеполовых органов (экстрофия мочевого пузыря, гипоспадия, эписпадия).
8. Почечная недостаточность.
9. Сахарный диабет.
10. Текущее использование кортикостероидов и иммуносупрессивных заболеваний.
11. Гиперчувствительность к любому из компонентов, входящих в состав исследуемых препаратов.
12. Пациентки после перенесенных оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы.
13. Беременность, лактация, планирование беременности в период проведения исследования.

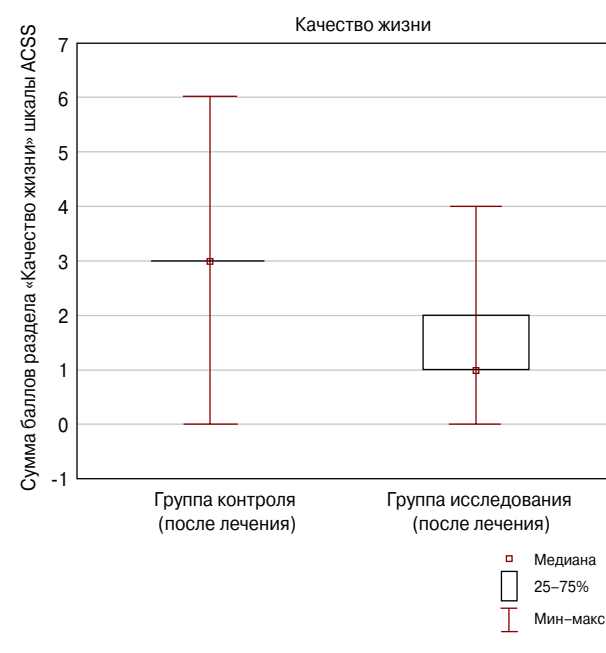
Критерии исключения из исследования:

1. Отзыв пациенткой информированного согласия.
2. Исследование прекращается досрочно по решению спонсора.
3. Продолжение участия пациентки в данном исследовании не соответствует интересам ее здоровья, по мнению исследователя.
4. Ошибочное включение пациента в исследование.
5. Любое медицинское событие, которое, по мнению исследователя, требует исключения пациента из исследования.
6. Применение запрещенной терапии.

Свойства Уронекста оценивались с помощью первичных и вторичных критериев оценки.

Первичный критерий оценки: первичная конечная точка – после курса терапии (через 7–14 дней) оценить изменение клинических симптомов.

Рис. 1. Качество жизни пациентов (результаты исследования по шкале ACSS) в группах контроля и исследования после лечения.



Вторичные критерии оценки:

- изменение показателей по опроснику симптомов острого цистита (ACSS) относительно исходного значения (Приложение 1);
- изменение показателя по опроснику EUROQOL-5D относительно исходного значения (Приложение 2).

Общая схема исследования представлена в Приложении 3.

Результаты

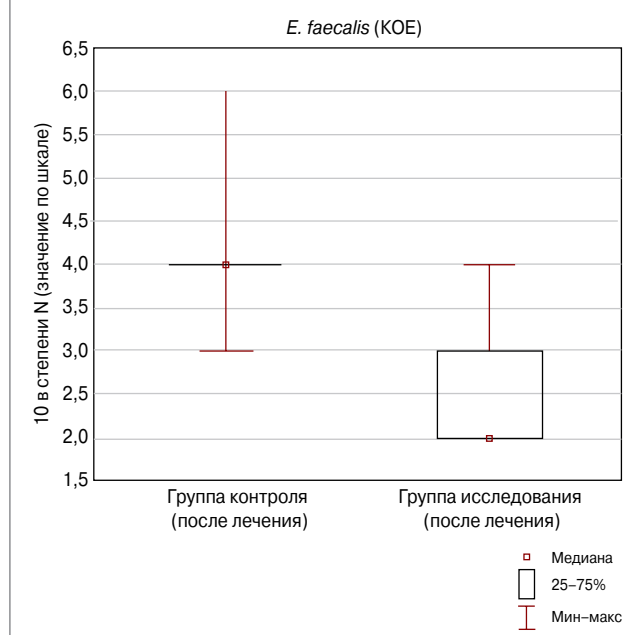
Статистические методы

Статистический анализ качественных данных проведен с использованием программного пакета Statistica 10.0. Оценку выполняли согласно U-критерию Манна–Уитни, критериям Пирсона и Фишера. За критический уровень значимости p при проверке гипотез принято значение 0,01.

При анализе выраженности типичных симптомов острого цистита (оценка по шкале ACSS) установлено, что в группе контроля, как и в группе исследования, отмечено значимое снижение выраженности симптомов заболевания после лечения: медианное значение и мода сумм баллов в группе контроля уменьшились с 13 до 4 ($p < 0,01$), в группе исследования – с 17 до 2 ($p < 0,01$). Выраженность типичных симптомов острого цистита после лечения оказалась незначимо ниже в группе исследования по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$).

В обеих группах нами выявлено значительное снижение выраженности дифференциальных симптомов острого цистита (оценка по шкале ACSS) после лечения. Для группы контроля до лечения мода оценки составила 1, минимальное значение – 0, максимальное – 4; после лечения аналогичные параметры – 0, 0, 2 ($p < 0,01$). Для группы исследования до лечения мода оценки была 1, минимальное значение – 0, максимальное – 1; после лечения эти же показатели – 0, 0, 1; значимое повышение частоты моды ($p < 0,01$). Кроме того, выраженность симптомов острого цистита оказалась определенно ниже в группе исследования по сравнению с группой контроля (частота моды оценки в группе исследования значимо выше, чем в группе контроля: 29 и 22 соответственно; $p < 0,01$).

В обеих группах отметили серьезное повышение качества жизни пациентов (оценка по шкале ACSS) после проведенного лечения (медианное значение и мода сумм

Рис. 2. Изменение уровня обсемененности мочи *E. faecalis* в группах контроля и исследования после лечения.

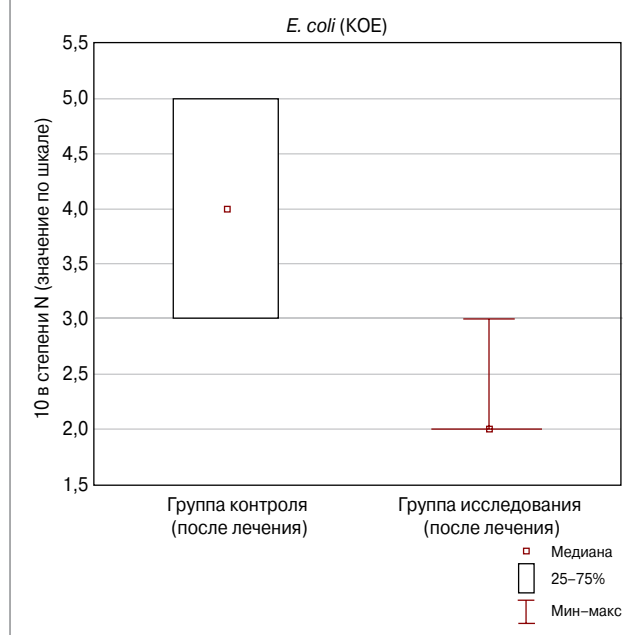
баллов в группе контроля снизились с 7 до 3; $p < 0,01$, в группе исследования – с 7 до 1; $p < 0,01$). Качество жизни пациентов в группе исследования после лечения оказалось значительно выше, чем в группе контроля ($p < 0,01$); рис. 1.

Также отмечено улучшение состояния здоровья пациентов обеих групп (оценка по шкале EQ-5D) после проведенного лечения: медианное значение и мода суммы баллов в группе контроля повысились с 42 до 54 ($p < 0,01$), в группе исследования – с 44 до 61 ($p < 0,01$). Разница в состоянии здоровья между группами контроля и исследования после лечения была незначимой ($p = 0,02$).

Важно отметить, что частота развития рецидивов после проведенного лечения оказалась определенно ниже в группе исследования по сравнению с группой контроля (31,6 и 13,3% соответственно; $p < 0,01$).

При анализе микробиологического состава мочи установили, что основными микроорганизмами, высеваемыми как в группе контроля, так и в группе исследования, были представители кишечной микрофлоры *Enterococcus faecalis* и *E. coli*. Значительно реже высевались *Candida albicans* и микроорганизмы других групп. Частота выявления *E. faecalis* в посевах мочи до начала лечения (23 и 43% в группе контроля и исследования соответственно) была незначимо выше в группе исследования ($p = 0,1$). Частота выявления *E. coli* в посевах мочи до начала лечения (63 и 50% в группе контроля и исследования соответственно) также была незначительно выше в группе контроля ($p = 0,3$). Таким образом, по микробиологическим показателям мочи группы исследования и контроля до начала лечения являлись сходными. После завершения лечения частота обнаружения как *E. faecalis*, так и *E. coli* в обеих группах значимо не изменилась ($p = 0,5$).

Для оценки эффективности лечения авторы статьи проанализировали абсолютное количество колоний основных патогенных микроорганизмов в моче пациентов групп исследования и контроля до и после лечения. Установлено, что во 2-й группе после лечения значимо снизился уровень обсемененности мочи *E. faecalis* (медиана и мода 10^6 и 10^4 КОЕ соответственно; $p < 0,01$), также существенное снижение уровня обсемененности этим микроорганизмом отметили в 1-й группе после лечения (медиана и мода 10^6 и 10^2 КОЕ соответственно; $p < 0,01$). Кроме того, в группе исследования по сравнению с группой контроля отмечалось значимое уменьшение уровня обсемененности мочи *E. faecalis* ($p < 0,01$); рис. 2.

Рис. 3. Изменение уровня обсемененности мочи *E. coli* в группах контроля и исследования после лечения.

Также мы отметили значимое снижение уровня обсемененности *E. coli* мочи после лечения как в группе контроля (медиана и мода 10^7 и 10^4 КОЕ соответственно; $p < 0,01$), так и в группе исследования (медиана и мода 10^7 и 10^2 КОЕ соответственно; $p < 0,01$). В 1-й группе по сравнению со 2-й авторы установили существенное уменьшение уровня обсемененности мочи ($p < 0,01$); рис. 3.

Таким образом, после завершения лечения в группе исследования по сравнению с группой контроля нами отмечено значимое снижение выраженности дифференцированных синдромов острого цистита, а также существенное повышение качества жизни пациентов (согласно результатам оценки по шкале ACSS). Очень важным является факт значительного уменьшения частоты развития рецидивов после завершеного лечения в группе исследования по сравнению с группой контроля. Кроме того, эффективность проведенного лечения отражает серьезное снижение уровня микробной обсемененности мочи *E. faecalis* и *E. coli* в обеих группах, причем в группе исследования отмечено более выраженное уменьшение обсемененности мочи этими микроорганизмами.

Оценка безопасности

При физикальном обследовании, как на исходном уровне, так и на втором визите, состояние пациентов было сходным. Жизненно важные показатели в ходе исследования незначительно изменялись, и их средние значения в обеих группах статистически не различались (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, клинический и биохимический анализы крови, креатинин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, электролиты). Также проводилась оценка сопутствующей терапии.

Группы исследования и контроля статистически не отличались по результатам электрокардиограммы на визитах исследования, большинству средних значений как абсолютных показателей клинического и биохимического анализов крови, так и по их средним изменениям в динамике в ходе исследования. Клинически значимых лабораторных отклонений не выявили.

За время исследования у 3/65 (4,6%) пациентов группы исследования и 5/65 (7,7%) группы контроля зарегистрировали различные нежелательные явления (НЯ), возник-

шие в ходе исследования. Большинство НЯ было легкой степени тяжести: их обнаружили у 3/65 (4,6%) пациентов контрольной группы и 2/65 (3,1%) группы исследования. Эти НЯ связаны с тошнотой и судорогами икроножных мышц, что потребовало исключения пациентов из исследования и смены терапии. НЯ средней степени тяжести наблюдались у 1/65 (1,5%) пациенток группы исследования и 2/65 (3,1%) – контрольной группы. Данные НЯ связаны с развитием острого восходящего пиелонефрита и определили исключение пациенток из исследования и смены терапии. В исследовании не зарегистрировали ни одного серьезного НЯ.

Заключение

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что продукт Уронекст в составе комплексной терапии инфекции нижних мочевыводящих путей в группе исследования обеспечивает значимое снижение выраженности дифференцированных симптомов острого цистита, а также существенное повышение качества жизни пациентов (согласно результатам оценки по шкале ACSS) в сравнении с группой контроля. Очень важным является факт существенного уменьшения частоты развития рецидивов после завершённой терапии в группе исследования по сравнению с группой контроля. Кроме того, эффективность проведенной терапии отражает значимое снижение уровня микробной обсемененности мочи *E. faecalis* и *E. coli* в обеих группах, причем в группе исследования отмечено более выраженное уменьшение обсемененности мочи этими микроорганизмами. При этом безопасность и переносимость в группах исследования и

контроля сопоставимы. Имеющиеся негативные проявления легкой и средней степени выраженности в подавляющем большинстве случаев соотносятся с побочными эффектами от применения нитрофуранов и никак не связаны с переносимостью продукта Уронекст. Продукт целесообразно рекомендовать к широкому применению в России в исследуемой области применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S.
2. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(3):347-54. DOI:10.1089/jwh.2011.3056
3. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. *Гинекология.* 2020;22(4):17-21 [Kulchavenia EV, Breusov AA. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. *Gynecology.* 2020;22(4):17-21 (in Russian)].
4. Зайцев А.В., Аполихина И.А., Ходырева Л.А., и др. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2021;5:40-6 [Zaitsev AV, Apolikhina IA, Khodyreva LA, et al. Rol narusheniia mikrobioty vlagalishcha v patogeneze retsdiviruiushchei infektsii nizhnikh mochevyvodiashchikh putei: sovremennyy vzglad na problemu. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;5:40-6 (in Russian)].
5. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1-13. DOI:10.1016/j.jidc.2013.09.003

Приложение 1

Опросник симптомов острого цистита (ACSS)

Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (а) и очередном (контрольном) (б) визите пациента к врачу

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ

Дата заполнения анкеты: / / (дд/мм/гггг)

Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)

		0	1	2	3
Typical	1 Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета)	☐ Нет До 4 раз в день	☐ Да, чуть чаще, чем обычно 5–6 раз в день	☐ Да, заметно чаще 7–8 раз в день	☐ Да, очень часто 9–10 раз в день и чаще
	2 Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	3 Боль или жжение при мочеиспускании	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	4 Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	5 Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	6 Наличие крови в моче	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
Общая сумма баллов "Typical" =					
Differential	7 Боль в поясничной области	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	8 Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	9 Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	10 Высокая температура тела (выше 37,5°C)/озноб (Если измеряли, укажите значения)	☐ Нет <37,5°C	☐ Да, слабо 37,6–37,9°C	☐ Да, умеренно 38,0–38,9°C	☐ Да, сильно >39,0°C
Общая сумма баллов "Differential" =					

Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (а) и очередном (контрольном) (б) визите пациента к врачу (Продолжение)						
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько было выражено чувство дискомфорта, вызванное указанными симптомами, в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
		☐ 0	Никакого дискомфорта (Нет никаких симптомов. Чувствую себя как обычно)			
		☐ 1	Чуть заметный дискомфорт (Чувствую себя чуть хуже обычного)			
		☐ 2	Выраженный дискомфорт (Чувствую себя заметно хуже обычного)			
		☐ 3	Очень сильный дискомфорт (Чувствую себя ужасно)			
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
		☐ 0	Нисколько не мешали (Работаю как в обычные дни, без затруднений)			
		☐ 1	Мешали незначительно (Из-за возникших симптомов работаю чуть меньше)			
		☐ 2	Значительно мешали (Повседневная работа требует больших усилий)			
		☐ 3	Ужасно мешали (Практически не могу работать)			
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т.п.) в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
		☐ 0	Нисколько не мешали (Моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)			
		☐ 1	Мешали незначительно (Незначительное снижение деятельности)			
		☐ 2	Значительно мешали (Значительное снижение, больше сижу дома)			
		☐ 3	Ужасно мешали (Ужасно, практически не выходила из дому)			
Общая сумма баллов "QoL" =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие симптомы:				
		Менструальные выделения?	☐ Нет	☐ Да		
		Так называемый предменструальный синдром?	☐ Нет	☐ Да		
		Признаки климактерического синдрома?	☐ Нет	☐ Да		
		Беременность?	☐ Нет	☐ Да		
		Сахарный диабет, выявленный ранее?	☐ Нет	☐ Да		
СТОП!		Верните лист лечащему врачу На вопросы, указанные на следующей странице, Вы ответите при своем повторном визите				
Очередное (контрольное) посещение						
Дата заполнения анкеты: / / (дд/мм/гггг)						
Укажите, отметили ли Вы какие-либо изменения в своем состоянии с тех пор, как Вы заполнили предыдущую часть данной анкеты? (Обведите цифру напротив своего ответа):						
Dynamics		☐ 0	Да, чувствую себя отлично (Все симптомы прошли окончательно)			
		☐ 1	Да, стало заметно лучше (Большинство симптомов прошло)			
		☐ 2	Да, стало несколько лучше (Остались некоторые симптомы заболевания)			
		☐ 3	Нет, изменений практически нет (Чувствую себя так же, как и в прошлый раз)			
		☐ 4	Да, стало хуже (Мое состояние хуже, чем в прошлый раз)			
Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)						
Typical			0	1	2	3
	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета)	☐ Нет До 4 раз в день	☐ Да, чуть чаще, чем обычно 5–6 раз в день	☐ Да, заметно чаще 7–8 раз в день	☐ Да, очень часто 9–10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
Общая сумма баллов "Typical" =						

Валидизированная русская версия шкалы оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом (а) и очередном (контрольном) (б) визите пациента к врачу (Продолжение)						
Differential	7	Боль в поясничной области	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	☐ Нет	☐ Да, слабо	☐ Да, умеренно	☐ Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5°C)/озноб (Если измеряли, укажите значения)	☐ Нет	☐ Да, слабо 37,6–37,9°C	☐ Да, умеренно 38,0–38,9°C	☐ Да, сильно >39,0°C
Общая сумма баллов "Differential" =						
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько было выражено чувство дискомфорта, вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Никакого дискомфорта (Нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно)				
	☐ 1	Чуть заметный дискомфорт (Чувствую себя чуть хуже обычного)				
	☐ 2	Выраженный дискомфорт (Чувствую себя заметно хуже обычного)				
	☐ 3	Очень сильный дискомфорт (Чувствую себя ужасно)				
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Нисколько не мешали (Работаю как в обычные дни, без затруднений)				
	☐ 1	Мешали незначительно (Из-за возникших симптомов работаю чуть меньше)				
	☐ 2	Значительно мешали (Повседневная работа требует больших усилий)				
	☐ 3	Ужасно мешали (Практически не могу работать)				
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т.п.) в течение последних 24 часов (Отметьте наиболее подходящий ответ):				
	☐ 0	Нисколько не мешали (Моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно)				
	☐ 1	Мешали незначительно (Незначительное снижение деятельности)				
☐ 2	Значительно мешали (Значительное снижение, больше сижу дома)					
☐ 3	Ужасно мешали (Ужасно, практически не выходила из дому)					
Общая сумма баллов "QoL" =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие симптомы:				
		Менструальные выделения?	☐ Нет	☐ Да		
		Так называемый предменструальный синдром?	☐ Нет	☐ Да		
		Признаки климактерического синдрома?	☐ Нет	☐ Да		
		Беременность?	☐ Нет	☐ Да		
		Сахарный диабет, выявленный ранее?	☐ Нет	☐ Да		
Благодарим за сотрудничество!						

Ключ к шкале. Для объективной оценки симптомов заболевания предложена количественная оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS). Шкала ACSS состоит из 18 вопросов, на которые пациентка отвечает самостоятельно. Вопросы разделены на 4 категории: а) о характерных симптомах (1–5); б) для дифференциального диагноза (7–10); в) о качестве жизни (11–13); г) дополнительные вопросы об основном заболевании (14–18). Пороговое значение 6 баллов и выше при оценке характерных типичных (Typical) симптомов имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. С последующим увеличением суммы баллов повышается вероятность цистита. Следующий раздел дифференциальных симптомов (Differential) рекомендуется для дифференциальной диагностики, ког-

да у пациентки есть положительные баллы, то, чем они выше, тем пристальнее требуется к ней внимание в плане дополнительных методов исследования: общий анализ мочи, осмотр гинекологом, визуальные методы диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновские и т.д.). Раздел «Качество жизни» (Quality of life) – оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность пациентки. Раздел «Дополнительные» (Additional) – дополнительная информация об осложняющих факторах при установлении диагноза. Раздел «Динамика» (Dynamics) второй контрольной части анкеты (часть Б) позволяет оценить изменение симптомов с течением времени на фоне терапии для того, чтобы в случае неэффективности лечения можно было своевременно заменить на более эффективную терапию.

Приложение 2

Опросник EUROQOL-5D

ФИО _____

Дата: _____

Указание: эту форму должен заполнить пациент.

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите ответы, которые наилучшим образом отражают состояние вашего здоровья на сегодняшний день.

1. Подвижность

- ☐ У меня не возникает никаких проблем с передвижением.
☐ У меня есть некоторые затруднения при передвижении.
☐ Я полностью прикован к постели.

2. Самообслуживание

- ☐ У меня не возникает никаких проблем с самообслуживанием.
☐ У меня есть некоторые проблемы с умыванием или одеванием.
☐ Я совершенно не способен самостоятельно умываться или одеваться.

3. Бытовая активность

- ☐ У меня не возникает проблем с выполнением привычных повседневных обязанностей (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства, досуг).
☐ У меня есть некоторые проблемы с выполнением повседневных привычных обязанностей.
☐ Я совершенно не способен выполнять повседневные привычные обязанности.

4. Боль/Дискомфорт

- ☐ Я не испытываю болей или дискомфорта.
☐ Я испытываю умеренные боли или дискомфорт.
☐ Я испытываю очень сильные боли или дискомфорт.

5. Тревога/Депрессия

- ☐ Я не испытываю тревоги или депрессии.
☐ Я испытываю умеренную тревогу или депрессию.
☐ Я испытываю очень сильную тревогу или депрессию.

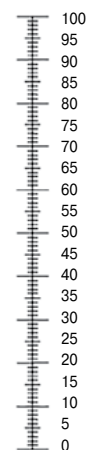
6. По сравнению с общим уровнем моего здоровья за последние 12 месяцев мое нынешнее состояние здоровья

- ☐ Лучше.
☐ Примерно такое же.
☐ Хуже.

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете представить. 0 – наихудшее состояние здоровья, которое Вы можете представить.
- Поставьте крестик – × на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья сегодня.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

Наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить



Наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

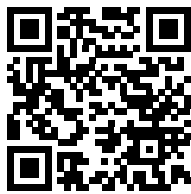
Приложение 3

Схема исследования

Этап исследования/процедуры	Визит 1 (скрининг-рандомизация, начало 1-го курса терапии)	Визит 2	Телефонный визит (контакт), рецидив
Дни исследования	1	7–14±2 (7–12)	37–42
Информированное согласие	•		
Рандомизация	•		
Сбор и оценка жалоб	•	•	•
Сбор и оценка анамнеза (медицинского, хирургического, лекарственного)	•		
Оценка сопутствующей терапии	•	•	•
Критерии включения/невключения	•		
Критерии исключения		•	•
Демографические и антропометрические данные	•		
Физикальный осмотр (включая оценку артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, температуры тела)	•	•	
Общий урогинекологический осмотр	•	•	
Бактериологическое исследование мочи (посев): степень бактериурии	•	•	
Выдача препарата, инструктаж	•		
Опросник симптомов острого цистита (ACSS), опросник EUROQOL-5D	•	•	
Регистрация НЯ/серьезных НЯ		•	•
• По показаниям в рамках рутинной клинической практики.			

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальные аспекты применения тулиевого лазера как перспективного метода в лечении гиперплазии предстательной железы

А.А. Ширяев^{✉1}, А.В. Говоров¹, А.О. Васильев¹⁻³, К.Б. Колонтарев¹, Д.Ю. Пушкар¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Симптомы нижних мочевыводящих путей, вызванные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ПЖ), являются наиболее широко распространенной и часто встречающейся урологической проблемой среди мужчин, в общей сложности затрагивающей около 1/3 мужского населения России старше 50 лет. Хирургическое вмешательство является наиболее эффективным методом лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ. В России ежегодно проводится около 75 тыс. хирургических вмешательств. В настоящее время из всех доступных хирургических методов лечения монополярная трансуретральная резекция простаты (ТУРП), при которой гиперплазированная ткань ПЖ резецируется с помощью монополярного электрода, является предпочтительным методом оперативного лечения. Такой способ терапии позволяет существенно улучшить максимальную скорость мочеиспускания (Q_{max}), снизить обструктивную симптоматику с оценкой на основе международного опросника по выраженности (шкала IPSS) и улучшить качество жизни пациентов. Однако монополярная ТУРП является достаточно технически сложной процедурой в связи с возможностью развития серьезных осложнений, таких как массивное кровотечение или ТУР-синдром (синдром водной интоксикации организма). Следовательно, перед практикующими урологами всего мира остро стоит задача по разработке минимально инвазивных хирургических методов лечения, результаты которых могли быть как минимум аналогичны таковым после проведенной монополярной ТУРП, при этом с меньшим количеством интра- и послеоперационных осложнений, побочных эффектов и более коротким восстановительным периодом пациента.

Ключевые слова: простата, гиперплазия, тулиевый лазер, хирургическое лечение гиперплазии, аденома, лазер, резекция

Для цитирования: Ширяев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О., Колонтарев К.Б., Пушкар Д.Ю. Актуальные аспекты применения тулиевого лазера как перспективного метода в лечении гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 579–584. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200985

REVIEW

Actual aspects of the use of thulium laser as a promising method in the treatment of prostatic hyperplasia

Arseniy A. Shiryayev^{✉1}, Alexander V. Govorov¹, Aleksandr O. Vasilyev¹⁻³, Konstantin B. Kolontarev¹, Dmitriy Yu. Pushkar¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia are the most widespread and frequent urological problem among men, affecting about a third of the male population of Russia over 50 years of age. Surgical intervention is the most effective method of treating benign prostatic hyperplasia, and about 75,000 surgical interventions are performed annually in Russia. Today, of all available surgical treatments, monopolar transurethral resection of the prostate (TURP), in which enlarged prostate tissue is resected with a monopolar electrode, has been the preferred surgical method since the 1970s. This method of therapy can significantly improve the maximum urinary flow rate (Q_{max}), reduce obstructive symptoms assessed on the basis of the international

Информация об авторах / Information about the authors

Ширяев Арсений Александрович – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: eschief2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0680-9460

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dr.govorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3299-0574

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого», врач-методист ГБУ НИИОЗММ. E-mail: alexvasilyev@me.com; ORCID: 0000-0001-5468-0011

Колонтарев Константин Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kb80@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4511-5998

Пушкар Дмитрий Юрьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: pushkardm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6096-5723

Arseniy A. Shiryayev – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: eschief2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0680-9460

Alexander V. Govorov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dr.govorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3299-0574

Aleksandr O. Vasilyev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Spasokukotsky City Clinical Hospital, Research Institute of Health Organization and Medical Management. E-mail: alexvasilyev@me.com; ORCID: 0000-0001-5468-0011

Konstantin B. Kolontarev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kb80@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4511-5998

Dmitriy Yu. Pushkar – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: pushkardm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6096-5723

questionnaire on the severity (IPSS) and improve the quality of life of patients. However, monopolar TURP is a rather risky procedure due to the possibility of developing serious complications such as massive bleeding or TURP syndrome (water intoxication syndrome of the body). Consequently, practicing urologists all over the world are faced with the urgent task of developing minimally invasive surgical methods of treatment, the results of which would be at least similar to those after monopolar TURP, while with fewer intra- and postoperative complications, side effects and a shorter recovery period for the patient.

Keywords: prostate, hyperplasia, thulium laser, surgical treatment of hyperplasia, adenoma, laser, resection

For citation: Shiryayev AA, Govorov AV, Vasilyev AO, Kolontarev KB, Pushkar DYU. Actual aspects of the use of thulium laser as a promising method in the treatment of prostatic hyperplasia. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 5795–584. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.200985

Введение

За последние 10 лет тенденция в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) изменила вектор развития от монополярной трансуретральной резекции простаты (М-ТУРП) в сторону лазерной хирургии и биполярной ТУРП (Б-ТУРП). Биполярная энергия может быть использована как для инцизии, так и для резекции и вапоризации ткани предстательной железы (ПЖ) с использованием различных электродов [1]. Лучи гольмиевого и тулиевого лазеров в основном поглощаются водой и также могут действовать как лазеры для инцизии, вапоризации или энуклеации. Калий-титанил-фосфатный (КТФ) лазер избирательно поглощается гемоглобином крови (Hb) и удаляет ткань ПЖ преимущественно путем вапоризации. Диодный лазер также поглощается водой и Hb, вследствие чего может испарять и разрезать ткань простаты. При всех перечисленных методах лечения используется обычный физиологический раствор вместо дистиллированной воды для того, чтобы избежать гипонатриемии, и, как следствие, ТУР-синдрома (синдрома водной интоксикации организма). Эти методы принципиально можно разделить на 3 типа: резекция (удаление ткани ПЖ по частям), вапоризация ткани простаты (полное испарение избыточной ткани простаты) и энуклеация (механическое отслоение увеличенной простаты от хирургической капсулы с последующей морцелляцией). В табл. 1 перечислены номенклатура и аббревиатуры 9 хирургических методов, а на рис. 1 показано их описание. Эти методы предназначены для альтернативы М-ТУРП в широкой клинической практике, которая на данный момент является стандартным хирургическим лечением ДГПЖ [2]. Цель статьи – изучение новых хирургических методик и определение наилучших функциональных результатов с меньшим количеством осложнений путем оценки данных из мировых опубликованных рандомизированных контролируемых исследований.

Лазеры в урологии

Для правильной работы гольмиевого лазера требуется источник энергии – импульсная лампа, работающая от высоковольтного источника питания, которая «выдает» свет (а именно поток фотонов) в диаметре нескольких миллиметров и стержень лазерного кристалла длиной несколько сантиметров, содержащий ионы гольмия. Этот лазерный кристаллический стержень затем испускает фотоны на

заданной длине волны гольмия 2100 нм, что в совокупности и составляет понятие «излучение гольмиевого лазера». Это лазерное излучение затем перемещается между двумя отражающими зеркалами, расположенными на каждом конце кристаллического стержня (зеркала должны быть выравнены с предельной точностью) для того, чтобы сформировать коллимированный (тонкий и прямой) лазерный

Рис. 1. Различные эндоскопические методы хирургического лечения гиперплазии ПЖ: а – отделение всей ПЖ от хирургической капсулы с использованием лазерного волокна или специальной биполярной петли, а затем морцелляция отделенной ткани простаты (энуклеация); б – удаление увеличенной ткани ПЖ с помощью монополярной или биполярной петли, срез за срезом (резекция); в – выпаривание увеличенной ткани ПЖ, используя лазерное волокно с боковым излучением или специальный биполярный «грибовидный» электрод (вапоризация).

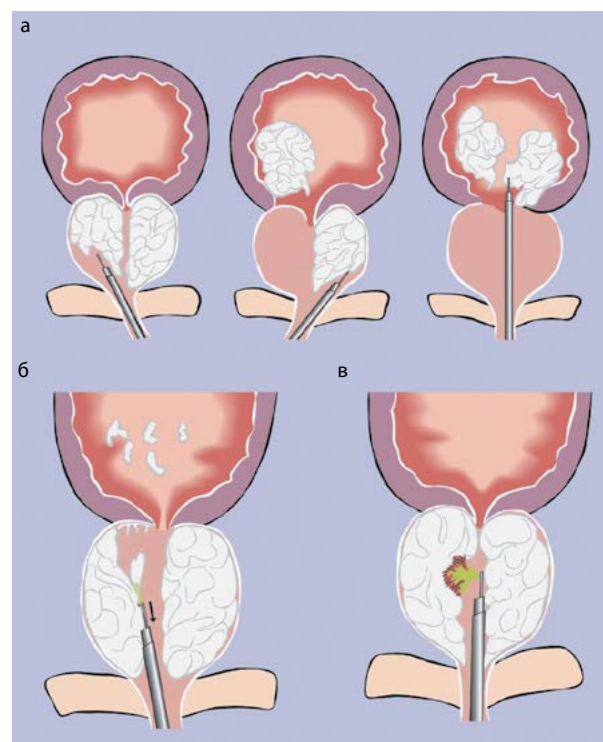


Таблица 1. Номенклатура хирургических методик лечения ДГПЖ

Наименование хирургической техники	Полное название	Используемая энергия	Аббревиатура
<i>Резекция</i>			
Монополярная ТУРП	Монополярная трансуретральная резекция ПЖ	Монополярный электрод	М-ТУРП
Биполярная ТУРП	Биполярная трансуретральная резекция ПЖ	Биполярные электроды	Б-ТУРП
<i>Энуклеация</i>			
Тулиевая ЛЭПЖ	Тулиевая лазерная энуклеация ПЖ	Тулиевый лазер	ТулЭП
Гольмиевая ЛЭПЖ	Гольмиевая лазерная энуклеация ПЖ	Гольмиевый лазер	ГолЭП
Диодная ЛЭПЖ	Диодная лазерная энуклеация ПЖ	Диодный лазер	ДиолЭП
Биполярная ЭПЖ	Биполярная энуклеация ПЖ	Биполярные электроды	Б-ЭП
<i>Вапоризация</i>			
Диодная ЛВП	Диодная лазерная вапоризация ПЖ	Диодный лазер	ДиолВП
КТФ-лазер	КТФ-лазерная вапоризация ПЖ	КТФ-лазер	КТФЛВП
Биполярная ВП	Биполярная вапоризация простаты	Биполярные электроды	Б-ТУВП

Таблица 2. Характеристики тулиевого и гольмиевого лазеров

Характеристики	Подразделы	Детальные параметры	Гольмиевый лазер	Тулиевый лазер
Технологические характеристики	Генерирование лазерного излучения	Источник энергии (света)	Лампа-источник	Лазерные диоды (с электронной модуляцией)
		Внутренняя часть	Кристаллический стержень, длиной несколько мм, содержащий ионы гольмия	Волоконная часть длиной 10–20 мм, содержащая ионы тулия
	Свойства лазерного излучения	Длина волны, нм	До 2120	До 2100
		Коэффициент поглощения, см ⁻¹	31,8 (при 2090 нм)	129,2
		Глубина оптического проникновения в воде, мм	0,314	0,077
		Профиль излучения	Прерывистый	Симметричный, постоянный
	Особенности лазерного волокна	Направление излучения	Система калиброванных фокусируемых линз	Прямое излучение «волоконно-волоконно»
		Диаметр конечного оптического волокна, нм	200 и более	50 и более
Аппаратные характеристики	Параметры лазера	Энергия излучения (импульса), Дж	0,2–6,0	0,025–6,0 (0,005 для некоторых прототипов)
		Частота излучения, Гц	5–80	От 5 до 2,200
		Длительность излучения, нс	50–1,300	200–12,000
		Пиковая усредненная мощность, Вт	120	200
	Технические параметры	Размер, см	47×116×105	50×46×29
		Вес, кг	245–300	36
		Источник питания	Специализированная розетка высокого напряжения	Стандартная розетка
		Энергетическая эффективность, %	1	12
		Потребление энергии, Вт	9000	1000
		Система охлаждения	Водная	Воздушная

луч. Для эффективности процесса необходимо, чтобы все компоненты находились внутри отражающей полости и взаимодействовали между собой, а импульс лампы-источника непрерывно «выдавал» свет в лазерный стержень. Вся совокупность компонентов называется лазерным резонатором или просто резонатором. Одно из двух отражающих зеркал позволяет части лазерного излучения выходить, образуя фактический выходной лазерный луч [3, 4].

Этот лазерный луч шириной в несколько миллиметров должен затем сфокусироваться через определенную систему линз, чтобы поместиться в маленькую сердцевину используемого в хирургии лазерного волокна для доставки к конечной цели (камням или тканям) [5].

В отличие от гольмиевого лазера тулиевый использует несколько простых лазерных диодов в качестве источника энергии вместо лампы-источника. Среда усиления, генерирующая лазерный луч тулиевой установки, представляет собой простое и очень длинное активное волокно, содержащее ион туля, с очень тонкой сердцевиной (диаметр сердечника 10–20 мкм). Поскольку лазерный луч исходит из этого небольшого волоконного сердечника, сам луч может быть напрямую доставлен к тканям путем присоединения любого отдельного волокна для доставки его к цели [6–8]. В табл. 2 представлено большинство технических спецификаций упомянутых лазеров.

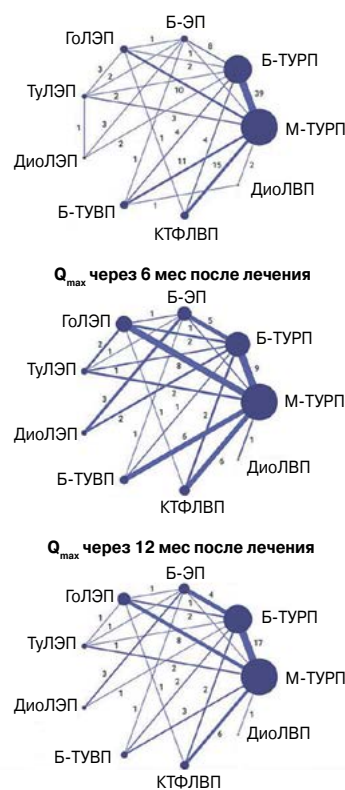
Тулиевая лазерная энуклеация ПЖ

Техника трехдолевой энуклеации

Техника трехдолевой лазерной энуклеации ПЖ в настоящее время является предпочтительной, когда у пациента отмечается выраженная средняя доля простаты [9]. В остальных случаях, как правило, используется двухдолевая техника. Оперативное вмешательство начинается с того, что первые 2 разреза выполняются на 5 и 7 ч условного циферблата соответственно. Затем разрезы продлеваются в проксимальном направлении и углубляются до капсулы простаты. Они продолжают от шейки мочевого пузыря вплоть до семенного бугорка поочередно. Таким образом,

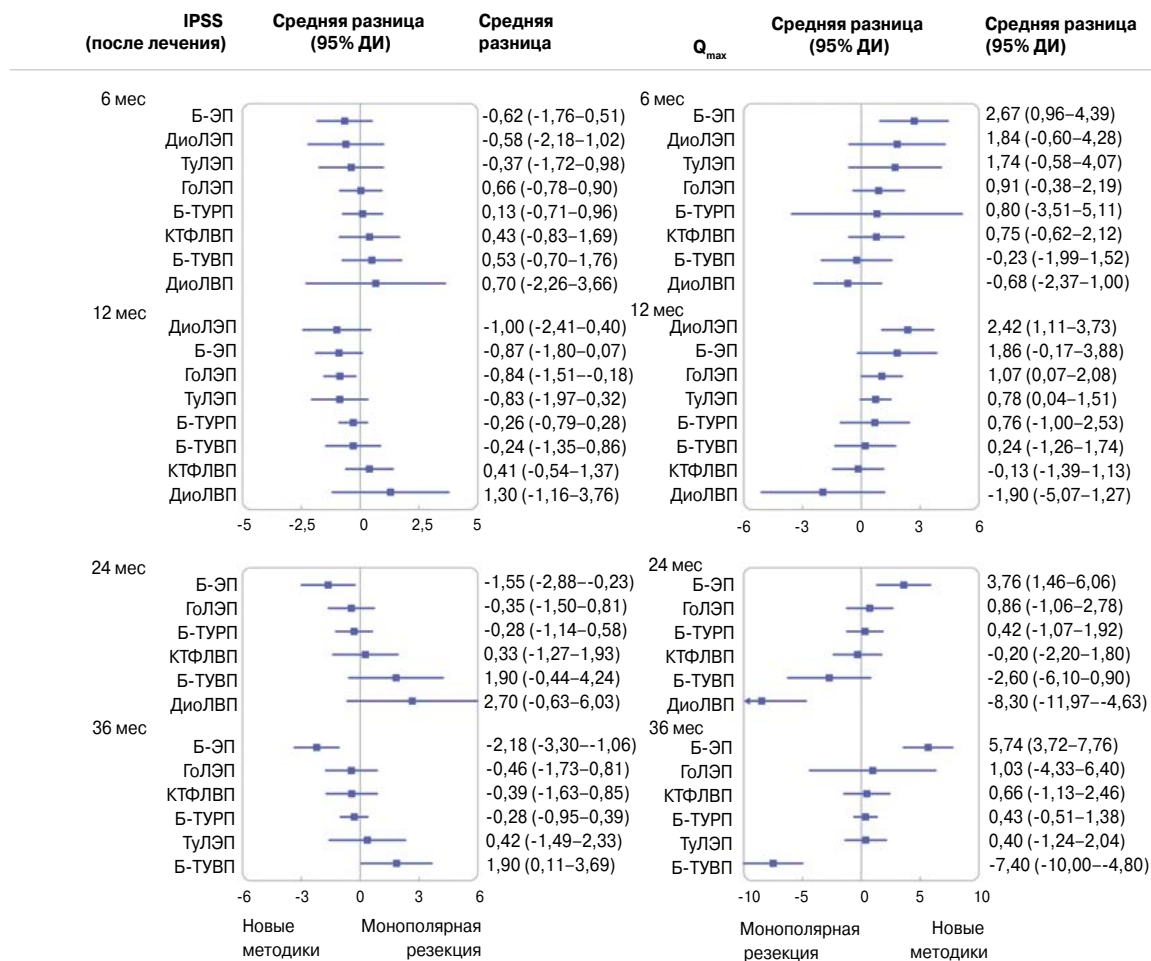
Рис. 2. Сравнение исследований, описывающих различные хирургические методы лечения ДГПЖ.

Сравнение различных методик лечения



Примечание. На рисунке показаны сравнение методик лечения (все включенные исследования независимо от результатов), значения Q_{max} через 6 и 12 мес после хирургического лечения. Количеству исследований (показано на линии), оценивающих сравнения и в которых рассматривалось лечение, соответствуют размер круга и толщина линии, соединяющей сравниваемые напрямую вмешательства.

Рис. 3. Сетевой метаанализ функциональных исходов новых хирургических методов в сравнении с М-ТУРП при ДГПЖ. Общие переменные неоднородности для всех сравнений в этом сетевом метаанализе включали: $\tau=1,99, 1,13, 1,05$ и $0,72$ для значений $Q_{\max}$ через 6, 12, 24 и 36 мес после хирургического лечения и $\tau=1,60, 1,08, 0,98$ и $0,75$ для значений IPSS через 6, 12, 24 и 36 мес после хирургического лечения соответственно. Процедуры ранжированы в соответствии со значениями SUCRA (поверхность по совокупному рейтингу). Аббревиатуры хирургических методов приведены в табл. 1.



оба разреза соединяются в одной точке, очерчивая капсулу на всем протяжении, создавая условия для отслоения средней доли ПЖ и ее последующего отделения. После сепарации средней доли отсекаются боковые доли. Разрез производится с 5 до 12 ч условного циферблата против часовой стрелки для левой доли ПЖ и с 7 до 12 ч условного циферблата по часовой стрелке для правой доли простаты вместе с механической тракцией каждой доли в проксимальном направлении для правильного контроля отделяемого слоя с сепарацией каждой доли от капсулы и использованием лазерной энергии (30–70 Вт) [10, 11]. На всех лазерных операциях для ирригации применяется физиологический раствор. После проведенной энуклеации отделенные доли морцеллируют в просвете мочевого пузыря. У пациентов с малыми размерами ПЖ и невыраженными средними долями вместо 3 разрезов и отдельной энуклеации средней доли процедуру энуклеации начинают непосредственно с боковых долей и с 6 до 12 ч условного циферблата по часовой стрелке для правой доли и против часовой – для левой (двухдолевая энуклеация). В остальном техника схожа. После проведенной энуклеации и тщательной морцелляции мочевого пузыря дренируют уретральным катетером, а масса морцеллированных тканей записывается в граммах и отправляется на патогистологическое обследование [12].

Как правило, уретральный катетер удаляется в первый послеоперационный день. Однако в случае прогрессирующей гематурии или каких-либо послеоперационных осложнений удаление катетера может быть отложено по усмотрению лечащего врача.

Чтобы оценить интраоперационное кровотечение, фиксируется разница в уровне Hb между предоперационной и первой послеоперационной оценкой крови вечером операционного дня.

Послеоперационная оценка и последующее наблюдение

Все пациенты проходят наблюдение в течение 6 нед с клинической оценкой и сбором анамнеза после ТуЛЭП: заполнение опросника IPSS, посев мочи, урофлоуметрия и ультразвуковая оценка остаточной мочи. Дальнейшие обследования проводятся через 6 и 12 мес. Через 6 мес также измеряется уровень простат-специфического антигена (по показаниям).

Материалы и методы

Мы провели литературный обзор 3967 научных статей по наиболее обширному и используемому базам данных (PubMed, Embase и Cochrane). Из них 3744 статьи исключили в связи с несоответствием критериям поиска. В 109 приемлемых исследованиях приняли участие 13 676 пациентов с оценкой 9 различных хирургических методов лечения ДГПЖ. Большинство сравнений включали Б-ТУРП, Б-ТУВП, ГолЭП, ТуЛЭП, монополярные резекции простаты (рис. 2).

Базовые характеристики, включая возраст, предоперационный балл IPSS, $Q_{\max}$ и качество жизни, были одинаковыми во всех исследованиях, однако не определили средний объем простаты.

Медиана и средняя разница для возраста, $Q_{\max}$, IPSS и качества жизни составляли 67,8 (4,3), 7,2 (1,9), 23,3 (2,8) и 4,50

(0,60) соответственно. Среди 101 исследования, в котором предоставлены данные среднего объема простаты, в 8, 74 и 19 исследованиях средний объем простаты составлял 40, 40–70 и более 70 мл соответственно [13]. Риск систематической ошибки был редким в любой области. Тем не менее ошибки были допущены, так как некоторые статьи не описывали методы рандомизации или исследования были не слепые.

Результаты

Результаты сравнений представлены на рис. 2, 3.

В ходе проведенного анализа в некоторых исследованиях сообщалось о $Q_{\max}$ через 6, 12, 24 и 36 мес после хирургического лечения, соответствующие временные показатели для значений IPSS были в 5 клинических исследованиях [14]. Они включали преимущественно попарное сравнение Б-ТУРП, Б-ТУВП, ГолЭП с М-ТУРП и оценку значений $Q_{\max}$ и IPSS через 6 и 12 мес после хирургического лечения. Результаты послеоперационного наблюдения через 24–36 мес представлены только для 7 из 9 перечисленных ранее хирургических методов [15]. В большинстве исследований проводилось парное сравнение Б- и М-ТУРП или ГолЭП и ТуЛЭП с Б- или М-ТУРП. Мы провели сравнительный анализ эффективности 8 перечисленных методов с М-ТУРП (см. рис. 3). В отношении $Q_{\max}$ через 6 и 12 мес послеоперационного наблюдения 4 метода энуклеации получили наиболее высокую оценку, следом за ними идут методы резекции и вапоризации (см. рис. 3). Средние различия в значениях $Q_{\max}$ варьировали от 2,67 (95% доверительный интервал – ДИ 0,96–4,39) для лечения с наибольшей эффективностью (Б-ЭП) до -0,68 мл/с (-2,37–1,00) для лечения с наименьшей частотой использования (КТФЛВП) через 6 мес после хирургического лечения; и от 2,42 (1,11–3,73) для лечения с наибольшей эффективностью (Б-ЭП) до -1,90 мл/с (5,07–1,27) для лечения с самым низким значением (ДиолВП) через 12 мес после хирургического лечения. Для значения $Q_{\max}$ через 12 мес после хирургического лечения некоторые виды лечения (Б-ЭП, ГолЭП и Б-ТУРП) достигли статистической значимости по сравнению с М-ТУРП. Значительные показатели были схожими через 24 и 36 мес после хирургического лечения. Для значений IPSS через 6 и 12 мес после хирургического лечения методы энуклеации показали лучшую эффективность, чем методы резекции и вапоризации (см. рис. 3). Среднее различие в значениях IPSS по сравнению с М-ТУРП варьировало от -0,62 (95% ДИ -1,76–0,51) для Б-ЭП до 0,70 (-2,26–3,66) для ДиолВП через 6 мес после хирургического лечения; и от -1,00 (-2,41–0,40) для ДиолЭП до 1,30 (-1,16–3,76) для ДиолЭП через 12 мес после хирургического лечения [16].

Интраоперационные параметры

Продолжительность катетеризации оценивалась в 82 исследованиях. Все методы, использующие энергию лазера (диодный, тулиевый, гольмиевый, КТФ), ранжированы, за ними следовали методы с использованием биполярной энергии, но все перечисленные методики оценивались лучше, чем М-ТУРП. По сравнению с М-ТУРП продолжительность катетеризации снизилась с 43,07 (95% ДИ 29,96–56,17) для ДиолЭП до 10,80 ч (6,15–15,44) для Б-ТУРП (см. рис. 3). Снижение Нб зарегистрировали в 68 исследованиях, методы испарения и энуклеации оценены с Б-ТУРП и показали себя лучше, чем М-ТУРП. По сравнению с М-ТУРП Нб снизился на 12,5 г/л (8,4–16,6) для КТФЛВП и на 1,9 г/л (0,1–3,8) для Б-ТУРП (см. рис. 3) [15].

Осложнения

Мы проанализировали краткосрочные осложнения, включая ТУР-синдром, необходимость рекатетеризации, переливания крови, тампонаду мочевого пузыря, недержание

мочи, а также долгосрочные осложнения, такие как рецидив гиперплазии простаты, структуру уретры и ретроградную эякуляцию. Эти нежелательные явления были редкими и даже равными нулю в ряде исследований, поэтому для некоторых вмешательств не хватало данных для сравнения. Что касается ТУР-синдрома, в новых методах не зарегистрировано подобных случаев. Тампонада мочевого пузыря и переливание крови отмечены в 57 и 88 исследованиях соответственно. Вапоризация и методы энуклеации с использованием либо лазерной, либо биполярной энергии ранжированы в отличие ТУРП и рекомендовали себя лучше, чем М-ТУРП. По сравнению с М-ТУРП частота встречаемости варьировала от 0,12 (95% ДИ 0,02–0,76) для Б-ЭП до 0,49 (0,32–0,74) для Б-ТУРП в отношении тампонады мочевого пузыря сгустком крови и от 0,05 (0,01–0,22) для ГолЭП до 0,42 (0,28–0,61) для Б-ТУРП в отношении переливания крови [14–16].

В 71 исследовании, где описывалось такое осложнение, как необходимость рекатетеризации, лазерные методы энуклеации показали лучшие результаты, чем методы резекции, в то время как методы вапоризации показали худшие результаты. По сравнению с М-ТУРП шанс варьировался от 0,27 (95% ДИ 0,11–0,69) для Б-ЭП до 2,17 (0,34–13,9) для ДиолВП. Рецидив основного заболевания зарегистрировали в 29 исследованиях [17, 18]. Методы энуклеации и Б-ТУРП реже влекут за собой рецидивы, чем методы вапоризации. Ретроградная эякуляция, инфекция мочевых путей, недержание мочи и структура уретры зарегистрированы в 17, 44, 50 и 83 исследованиях соответственно. Мы не увидели существенной разницы между новыми методами энуклеации и М-ТУРП в плане подобных осложнений.

Обсуждение

Основные методы энуклеации, включая Б-ЭП, ГолЭП, ТуЛЭП и ДиолЭП, по результатам проводимого лечения показали более высокие значения $Q_{\max}$, чем методы резекции и вапоризации через 6–12 мес после оперативного вмешательства. Эта разница также наблюдается через 24–36 мес после хирургического лечения. Энуклеация более эффективна по сравнению с вапоризацией у пациентов с большим объемом простаты. Методы энуклеации также показали лучший результат исходя из опросника IPSS, чем методы резекции и вапоризации, хотя разница не была статистически значимой [13–16]. Новые методы более безопасны, чем М-ТУРП, потому что переливание крови, тампонада мочевого пузыря, снижение Нб или ТУР-синдром менее вероятны. Полученные результаты подтверждают необходимость современного хирургического лечения ДГПЖ и переход от общепринятой М-ТУРП к новым методам. Хирургическое лечение обычно проводится, когда медикаментозное лечение не дает удовлетворительных результатов. В связи с этим новые методы, описанные в исследовании, признаются более актуальными и подходящими для этих пациентов. Целями лечения ДГПЖ являются не только уменьшение выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей, но и предотвращение нежелательных явлений, связанных с гиперплазией ПЖ, таких как острая задержка мочи, ухудшение функции почек. Тем не менее с широким применением медикаментозного лечения распространенность побочных эффектов, связанных с консервативным лечением ДГПЖ, увеличилась в период с 1998 по 2020 г. R. Flanigan обнаружил, что пациенты, которым провели немедленную ТУРП сразу после постановки диагноза, имели более выраженное улучшение $Q_{\max}$ и IPSS, чем те, у кого наблюдался длительный период ожидания и медикаментозного лечения, что, по-видимому, является следствием задержки в своевременном лечении [19]. С новыми хирургическими методами и меньшим числом осложнений, но

схожей или даже лучшей эффективностью, чем у ТУРП, раннее хирургическое лечение может рассматриваться как предотвращение побочных эффектов, связанных с медикаментозным лечением гиперплазии ПЖ или отсутствием последнего. Методы энуклеации с использованием лазеров или биполярных петель имитируют открытую простатэктомию. Таким образом, тот факт, что методы энуклеации достигли лучших значений $Q_{\max}$ по сравнению с методами резекции и испарения, не удивителен, поскольку энуклеация удаляет больше ткани и приводит к большему снижению простат-специфического антигена, чем резекция и вапоризация. Анализ также показал, что методы испарения, вероятно, дают более высокую частоту рецидивов ДГПЖ, чем методы энуклеации или резекции [14, 19]. Предыдущий метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований с 541 пациентом обнаружил, что ГолЭП достигала лучших значений $Q_{\max}$ через 12 мес после хирургического лечения, чем М-ТУРП, хотя никаких различий в IPSS не обнаружили [17]. По результатам другого метаанализа, сравнивающего КТФЛВП с М-ТУРП и включавшего 6 рандомизированных контролируемых исследований и 5 исследований случай-контроль с участием в общей сложности 889 пациентов, не обнаружили различий в $Q_{\max}$ и IPSS, когда размер простаты был <70 мл, а значения $Q_{\max}$ и IPSS в группе КТФЛВП были ниже для размеров простаты >70 мл. Итоги подтвердили, что методы энуклеации показали лучшие результаты, чем методы резекции, когда использовалась либо биполярная, либо лазерная энергия, однако метод вапоризации неприемлем для простат больших размеров [18].

Заключение

По сравнению с М-ТУРП 8 новых эндоскопических хирургических методов лечения ДГПЖ, в особенности ТуЛЭП, показали превосходство в эффективности, безопасности и продемонстрировали меньшее количество интра- и послеоперационных осложнений. Методы тулевой энуклеации представили лучшие показатели $Q_{\max}$ и IPSS после операции, чем методы вапоризации и резекции. Эффективность вапоризации у пациентов с большим объемом ПЖ требует дальнейшего исследования для получения убедительных и статистически достоверных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

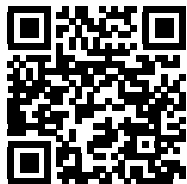
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*. 2015;67(6):1066-96. DOI:10.1016/j.eururo.2014.06.017
2. Enikeev DV, Glybochko PV, Alyaev YG, et al. Current laser technologies for the surgical treatment of prostatic hyperplasia. *Urologija*. 2017;1:108-13. DOI:10.18565/urol.2017.1.108-113
3. Das AK, Teplitzky S, Humphreys MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a review and update. *Can J Urol*. 2019;26(4 Suppl. 1):13-9.
4. Oh SJ. Current surgical techniques of enucleation in holmium laser enucleation of the prostate. *Investig Clin Urol*. 2019;60(5):333-42. DOI:10.4111/icu.2019.60.5.333
5. Huang SW, Tsai CY, Tseng CS, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:15919. DOI:10.1136/bmj.15919
6. Maruccia S, Fulgheri I, Montanari E, et al. Nomenclature in thulium laser treatment of benign prostatic hyperplasia: it's time to pull the rabbit out of the hat. *Lasers Med Sci*. 2021. DOI:10.1007/s10103-020-03227-4
7. Lan Y, Wu W, Liu L, et al. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesction of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(7):1411-21. DOI:10.1007/s10103-018-2539-0
8. Sun F, Sun X, Shi Q, Zhai Y. Transurethral procedures in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13360. DOI:10.1097/MD.00000000000013360
9. Netsch C, Gross AJ. Thulium laser enucleation of the prostate. *Curr Opin Urol*. 2019;29(3):302-3. DOI:10.1097/MOU.0000000000000610
10. Kim YJ, Lee YH, Kwon JB, et al. A novel one lobe technique of thulium laser enucleation of the prostate: "All-in-One" technique. *Korean J Urol*. 2015;56(11):769-74. DOI:10.4111/kju.2015.56.11.769
11. Martov AG, Ergakov DV, Turin DE, Andronov AS. Bipolar and laser endoscopic enucleation for large benign prostatic hyperplasia. *Urologija*. 2020;1:59-63.
12. Herrmann TRW, Wolters M. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): Evolution and variations of the technique. The inventors' perspective. *Andrologia*. 2020;52(8):e13587. DOI:10.1111/and.13587
13. Wani MM, Sriprasad S, Bhat T, Madaan S. Is Thulium laser enucleation of prostate an alternative to Holmium and TURP surgeries – A systematic review? *Turk J Urol*. 2020;46(6):419-26. DOI:10.5152/tud.2020.20202
14. Naspro R, Sancha FG, Manica M, et al. From "gold standard" resection to reproducible "future standard" endoscopic enucleation of the prostate: what we know about anatomical enucleation. *Minerva Urol Nefrol*. 2017;69(5):446-58. DOI:10.23736/S0393-2249.17.02834-X
15. Xiao KW, Zhou L, He Q, et al. Enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia thulium laser versus holmium laser: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2019;34(4):815-26. DOI:10.1007/s10103-018-02697-x
16. Jones P, Rai BP, Somani BK, Aboumarzouk OM. A review of thulium laser vapo-enucleation of the prostate: A novel laser-based strategy for benign prostate enlargement. *Arab J Urol*. 2015;13(3):209-11. DOI:10.1016/j.aju.2015.06.007
17. Lerner LB, Rajender A. Laser prostate enucleation techniques. *Can J Urol*. 2015;22(Suppl. 1):53-9.
18. Chang CH, Lin TP, Huang JY. Safety and effectiveness of high-power thulium laser enucleation of the prostate in patients with glands larger than 80 mL. *BMC Urol*. 2019;19(1):8. DOI:10.1186/s12894-019-0437-9
19. Flanigan RC. Subspecialty certification in urology: a US perspective. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(10):509. DOI:10.1038/ncpuro0607

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения

Е.В. Кульчавеня✉

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Обоснование. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 дестабилизировала мировые системы здравоохранения, выявив огрехи в организации работы в экстремальных условиях. В настоящее время эмпирические данные о влиянии COVID-19 на исходы туберкулеза ограничены.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом (ВЛТ) в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах за период 1999–2020 гг. Проанализированы данные по 13 852 пациентам.

Результаты. Среди всех 13 852 больных ВЛТ, у которых выявили заболевание за рассматриваемый период, наибольшее количество случаев зарегистрировано в 1999 г. – 973, наименьшее в 2017 г. – 550. Затем 2 года наблюдалось вновь увеличение случаев ВЛТ (в 2018 г. – 582, в 2019 г. – 563) с закономерным падением в 2020 г. до 459 больных (на 18,5%). В год эпидемии COVID-19 почти вдвое (на 45,9%) сократилась диагностика туберкулеза центральной нервной системы, практически не изменилась доля туберкулеза периферических лимфатических узлов и на 55,3% увеличилось количество случаев «прочих» локализаций преимущественно за счет абдоминального туберкулеза. Всего в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах выявляемость изолированных форм ВЛТ за первый год пандемии упала на 18,5% (с 563 до 459 больных) случаев. Обнаружен большой разброс показателей по регионам. Так, если в Новосибирской, Томской и Омской областях отметили значительное уменьшение выявленных больных изолированным ВЛТ (соответственно на 30,2, 47,1, 64,5%), то в Кемеровской и Иркутской областях, напротив, число таких пациентов увеличилось (на 80,9 и 32,3%).

Заключение. COVID-19 оказал значительное негативное влияние на все службы отечественного и мирового здравоохранения, окончательные убытки нам еще предстоит подсчитать. Диагностика любых заболеваний, а тем более ВЛТ, в год пандемии была затруднена из-за ограничения посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, закрытия или перепрофилирования части из них, уменьшения числа специалистов из-за самоизоляции, переориентировки и заболеваемости COVID-19. Тем не менее роль ВЛТ по-прежнему велика.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, COVID-19, урогенитальный туберкулез, костно-суставной туберкулез, заболеваемость, туберкулез и ковид

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 585–589. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134

ORIGINAL ARTICLE

Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course

Ekaterina V. Kulchavenia✉

Novosibirsk TB Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Background. COVID-19 pandemic caused by novel coronavirus has destabilized the world's health systems, revealing flaws in the organization of work in extreme conditions. Currently, there is limited empirical data on the impact of COVID-19 on tuberculosis outcomes.

Materials and methods. Non-interventional comparative retrospective cohort study of the structure of the incidence of extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in the Siberian and Far Eastern Federal Districts for the period 1999–2020 was carried out. Data of 13 852 patients were analyzed.

Results. Of all 13 852 EPTB patients who were first diagnosed during the study period, the majority of cases (973) were registered in 1999, and the smallest number (550) – in 2017. Then, for 2 years, an increase in EPTB incidence was observed again (582 cases in 2018, and 563 cases in 2019) with a natural reduction by 18.5% in 2020 (459 cases). Over the first year of the COVID-19 epidemic, the incidence of central nervous system tuberculosis decreased by almost half (by 45.9%), the incidence of peripheral lymph nodes tuberculosis remained virtually unchanged, and the number of cases of "other" localizations, mainly abdominal tuberculosis, increased by 55.3%. Overall, in the Siberian and Far Eastern Federal Districts, the detection of isolated forms of EPTB over the first year of the pandemic reduced by 18.5% (from 563 to 459 patients). A large variability of data was found across regions. Thus, in the Novosibirsk, Tomsk and Omsk regions there was a significant decrease in the number of patients diagnosed with isolated EPTB (by 30.2; 47.1 and 64.5%, respectively) while in the Kemerovo and Irkutsk regions, the number of patients with isolated EPTB increased (by 80.9 and 32.3%, respectively).

Conclusion. COVID-19 has had a significant negative impact on all services of national and global healthcare, the ultimate losses we have yet to calculate. Diagnostics of any diseases, and particularly EPTB, in the first year of the pandemic was difficult due to the restriction of patient visits to medical and preventive institutions, the closure or re-profiling of some of them, as well as a decrease in the number of specialists due to their self-isolation, re-profiling and COVID-19 disease. Nevertheless, the role of EPTB is still important.

Информация об авторе / Information about the author

✉Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ, рук. отд. урологии, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru

✉Ekaterina V. Kulchavenia – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk TB Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru

Key words: extrapulmonary tuberculosis, COVID-19, urogenital tuberculosis, tuberculosis of bones and joints, morbidity, tuberculosis and COVID

For citation: Kulchavenia EV. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 585–589. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134

Введение

Исследования, касающиеся пандемии тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), – COVID-19, находятся на пике интереса. Этой инфекции свойственны высокая контагиозность и клиническая тяжесть. Мировые системы здравоохранения оказались не готовы к такой вспышке, и первое время наблюдался коллапс работы лечебных учреждений [1].

У 1/3 больных коинфекцией (туберкулез/новая коронавирусная инфекция) COVID-19 диагностировали первой, и только затем выявили туберкулез, а у 18% пациентов оба заболевания обнаружили одновременно [2].

Проанализировали истории болезни 49 больных туберкулезом и COVID-19 из 26 центров в Бельгии (n=1), Бразилии (n=1), Франции (n=12), Италии (n=17), России (n=6), Сингапуре (n=1), Испании (n=10) и Швейцарии (n=1). Возраст пациентов колебался от 32 до 69 (в среднем 48) лет, преобладали мужчины (81,6%). Прививки сделали 2/3 (63,3%) больных с туберкулезной микобактерией (БЦЖ). С частотой от 10 до 17% случаев диагностировали сопутствующие заболевания: астма/хроническая обструктивная болезнь легких (17,0%), сахарный диабет (16,3%), хроническая болезнь почек (10,2%), хронический гепатит (14,3%). У 12,5% пациентов выявлен ВИЧ [2].

По локализации процесса преобладал туберкулез легких (73,5%), изолированные формы внелегочного туберкулеза (ВЛТ) диагностировали только у 1 (2%) пациента. Однако у каждого 4-го было сочетание туберкулеза органов дыхания (ТОД) с как минимум одной внелегочной локализацией [2]:

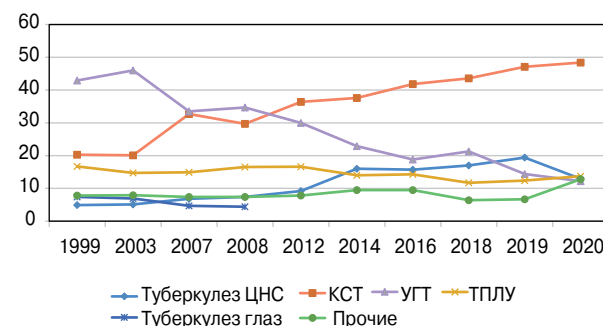
- ТОД + туберкулез костей и суставов – 15,4%;
- ТОД + туберкулез лимфоузлов – 15,4%;
- ТОД + плеврит – 15,4%;
- ТОД + туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 7,7%;
- ТОД + туберкулез гортани – 7,7%;
- ТОД + абдоминальный туберкулез – 7,7%;
- ТОД + перитонит + лимфаденит + плеврит + туберкулез костей – 7,7%;
- ТОД + урогенитальный туберкулез (УГТ) + лимфаденит – 7,7%;
- ТОД + лимфаденит + туберкулез ЦНС – 7,7%;
- ТОД + туберкулез позвоночника с паравerteбральным абсцессом – 7,7%.

Подобную тенденцию к множественной локализации туберкулеза отметили и ранее до пандемии COVID-19 [3, 4].

Есть мнение, что коинфекция является скорее сопутствующей случайностью, чем причинно-следственной связью, поскольку COVID-19, вероятно, просто выявил скрытые случаи активного туберкулеза [5].

COVID-19 дестабилизировал мировые системы здравоохранения, выявив огрехи в организации работы в экстремальных условиях. Ситуация усугублялась недостатком знаний о патогенезе инфекции COVID-19 и отсутствием этиотропного лечения [6]. В начале пандемии COVID-19 модели предсказывали сотни тысяч дополнительных смертей от туберкулеза в результате перебоев в работе системы здравоохранения. В настоящее время эмпирические данные о влиянии COVID-19 на исходы туберкулеза ограничены. Предполагают изменения в передаче *Mycobacterium tuberculosis*, но и по этому вопросу пока нет убедительных сведений [7]. Данные о влиянии пандемии на работу внелегочной службы отсутствуют в отечественной и зарубежной литературе.

Рис. 1. Динамика структуры заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО.



Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное сравнительное неинтервенционное исследование структуры заболеваемости ВЛТ в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) за период 1999–2020 гг. Изучены статистические отчеты (форма №8) субъектов Российской Федерации, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России по заболеваемости внелегочными формами туберкулеза с 1999 по 2019 г., всего по 13 589 пациентам, а также данные расширенных опросников, составленных специально для выполнения настоящего диссертационного исследования. В соответствии с указанием Минздрава России от 07.10.2003 №1214-У/85 «Об оказании организационно-методической помощи субъектам Российской Федерации по вопросам предупреждения туберкулеза» СФО и ДФО входят в зону курации ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России. Зона курации охватывает республики Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия, Саха; Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Камчатский, Приморский и Хабаровский края; Иркутскую, Кемеровскую, Новосибирскую, Омскую, Томскую, Амурскую, Магаданскую, Сахалинскую области, а также Еврейскую автономную область и Чукотский автономный округ – всего 21 регион. Проанализированы данные по 13 852 больным.

Полученные в ходе исследования результаты статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007, Biostat 2009. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 . Гипотеза об отсутствии статистически значимого влияния фактора отвергалась при $p > 0,05$.

Результаты

Среди всех 13 852 пациентов с ВЛТ, выявленных за анализируемый период, наибольшее количество случаев (973) зарегистрировано в 1999 г., наименьшее (550) – 2017 г. Затем 2 года наблюдалось вновь увеличение случаев ВЛТ (в 2018 г. – 582, 2019 г. – 563) с закономерным падением в 2020 г. до 459 больных (на 18,5%). С 1999 по 2008 г. в структуре заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО лидировал УГТ. С 2009 г. наблюдался неуклонный рост доли костно-суставного туберкулеза (КСТ). Эту тенденцию демонстрирует рис. 1.

Однако детальный анализ по временным периодам (1999–2009, 2010–2019 гг., 2020 г. – год эпидемии COVID-19) выявил не столь однозначную картину. Это иллюстрирует

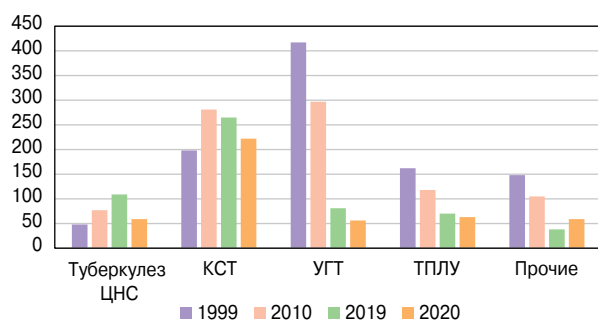
Рис. 2. Динамика структуры заболеваемости изолированными формами ВЛТ в СФО и ДФО.**Рис. 3. Скротальные свищи больного туберкулезным эпидидимитом.**

рис. 2: очевидно статистически значимое прогрессивное увеличение доли туберкулеза ЦНС, зеркально-обратной пропорции по туберкулезу периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) и прочих локализаций, не вошедших в список основных. Существенный прирост больных КСТ отмечен с 1999 по 2010 г., но затем он практически остановился, и статистически значимых различий между 2010 и 2019 гг. не обнаружено. Большой пул пациентов выявили за счет широкого внедрения методов лучевой диагностики: компьютерной и магнитно-резонансной томографии – так называемое «отсроченное выявление», а сейчас доля КСТ приближается к истинной. За 2020 г. обнаружили на 16,2% меньше больных КСТ, чем в предыдущем году, но это, разумеется, негативное влияние пандемии.

Пятикратное снижение доли УГТ объясняется следующим: УГТ не имеет патогномоничных симптомов; больных УГТ, протекающим под маской неспецифических урогенитальных инфекций, длительное время лечат фторхинолонами, амикацином, Амоксицином, карбапенемами, обладающими противотуберкулезной активностью.

Рис. 4. Интраоперационно: казеоз на разрезе придатка яичка.

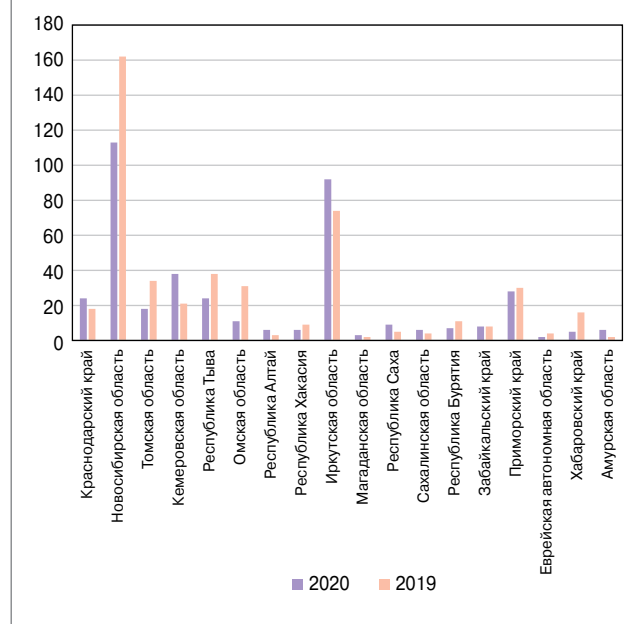
ми, обладающими противотуберкулезной активностью. В результате часть пациентов выздоравливают (поскольку туберкулез вообще склонен к самоизлечению), у части больных заболевание приобретает торпидное течение с частыми рецидивами, завершается сморщиванием почки и развитием хронической почечной недостаточности, этих пациентов ведут как больных «упорным пиелонефритом/циститом непрерывно рецидивирующего типа, резистентным к стандартной терапии». Еще у одной части пациентов УГТ прогрессирует, осложняется туберкулезом мочевыводящих путей, гидронефрозом/пионефрозом, абсцедированием, сморщиванием мочевого пузыря. Заболевание приобретает угрожающий жизни характер, и пациента экстренно/срочно оперируют в урологическом стационаре общего профиля, разумеется, без неоадьювантной противотуберкулезной полихимиотерапии. В настоящее время выявляют преимущественно эту категорию пациентов, через патоморфологическое исследование операционного материала.

Следует отметить еще один крайне важный аспект: наблюдается снижение числа больных изолированным УГТ, а число пациентов с сочетанными формами, особенно ВИЧ-инфицированных, растет, преимущественно – случаи полового туберкулеза, причем заболевание у таких больных протекает по доантибактериальному сценарию. На рис. 3, 4 представлено фото больного туберкулезным эпидидимитом, осложненным скротальными свищами; интраоперационно хорошо виден казеоз на разрезе придатка яичка.

Таким образом, резкое снижение доли пациентов с УГТ отнюдь не означает исчезновение туберкулеза этой локализации, а лишь констатирует трагичные дефекты своевременной диагностики и низкую настороженность врачей общей лечебной сети в отношении УГТ.

В год эпидемии COVID-19 почти вдвое (на 45,9%) сократилась диагностика туберкулеза ЦНС, практически не изменилась доля ТПЛУ, на 55,3% увеличилось количество

Рис. 5. Динамика выявления больных ВЛТ на территориях на фоне пандемии COVID-19.



«прочих» локализаций преимущественно за счет абдоминального туберкулеза. Всего в СФО и ДФО выявляемость изолированных форм ВЛТ за первый год пандемии упала на 18,5% случаев (с 563 до 459 больных).

Отмечен большой разброс показателей по регионам (рис. 5). На некоторых территориях, бедных специалистами по ВЛТ, из года в год диагностируют единичные случаи преимущественно как случайные находки, например, при патоморфологическом исследовании операционного материала. В этих регионах пандемия не оказала никакого влияния на службу ВЛТ. Но в традиционно сильных регионах получены необъяснимо альтернативные данные. Так, если в Новосибирской, Томской и Омской областях отметили значительное уменьшение выявленных больных изолированным ВЛТ (соответственно на 30,2, 47,1, 64,5%), то в Кемеровской и Иркутской областях, напротив, число таких пациентов увеличилось (80,9 и 32,3%).

Обсуждение

Коинфекция, туберкулез и SARS-CoV-2 вызывают особую озабоченность по нескольким причинам. Во-первых, диагноз туберкулеза может быть пропущен как из-за неспецифических клинических проявлений сочетанного заболевания, так и из-за отсутствия патогномоничных рентгенологических признаков туберкулеза, которые маскирует пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Во-вторых, инфекция COVID-19 сама по себе или использование иммуномодуляторов при COVID-19 средней и тяжелой степени может привести к реактивации латентного туберкулеза. В-третьих, морфологические изменения паренхимы легких вследствие перенесенного ранее туберкулеза повышают степень тяжести COVID-19. Наконец, существует возможность лекарственного взаимодействия (например, рифампицина и лопинавира/ритонавира), а также аддитивной гепатотоксичности (ремдесивир) из-за одновременного применения антибактериальных и противовирусных препаратов [8].

Пандемия COVID-19 потребовала принятия дополнительных мер инфекционной безопасности в противотуберкулезном учреждении: организация фильтр-боксов для пациентов в каждом подразделении; определение маршрутизации при госпитализации больных в обсервационные отделения отдельно для госпитализаций в плановом

порядке и по неотложным показаниям; дифференцированный подход к обследованию пациентов на COVID-19 при помощи метода полимеразной цепной реакции (для плановой госпитализации) и экспресс-метода определения иммуноглобулинов М и G (при госпитализации по неотложным показаниям); формирование бригады для обследования на COVID-19 в амбулаторных условиях; разработка мероприятий контроля состояния здоровья сотрудников (отдельные фильтр-боксы, проведение совещаний в режиме видеоселекторов, контроль обследования на COVID-19 после временной нетрудоспособности, вакцинация) [9].

Пандемия COVID-19 сопровождается заметным снижением показателей заболеваемости туберкулезом в Англии и Уэльсе, Германии, Южной Кореи. В период эпидемии отмечено снижение числа заболевших другими основными инфекционными заболеваниями, хотя механизм этого явления не вполне ясен [10].

Однако в случае коморбидности COVID-19/туберкулез наблюдается феномен так называемого летального синергизма. Риск смерти у зараженных COVID-19 пациентов с туберкулезом был в 2,17 раза выше, чем у больных COVID-19 (95% доверительный интервал 1,40–3,37). Выздоровление от COVID-19 пациентов с туберкулезом было на 25% реже, чем у больных COVID-19 (относительный риск 0,75, 95% доверительный интервал 0,63–0,91). Время до смерти было значительно короче ($p=0,0031$), а время до выздоровления значительно длиннее у лиц с коинфекцией ($p=0,0046$) [11].

Заключение

Пандемия COVID-19 оказала значительное негативное влияние на все службы отечественного и мирового здравоохранения, окончательные убытки нам еще предстоит подсчитать. Диагностика любых заболеваний, а тем более ВЛТ, в год пандемии была затруднена из-за ограничения посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, закрытия или перепрофилирования части из них, уменьшения числа специалистов из-за самоизоляции, переориентировки и заболеваемости COVID-19. Тем не менее роль ВЛТ по-прежнему велика.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

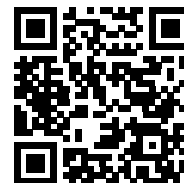
Литература/References

1. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. DOI:10.1183/13993003.01398-2020
2. Tadolini M, García-García JM, Blanc FX, et al.; COVID group. On tuberculosis and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002328. DOI:10.1183/13993003.02328-2020
3. Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внегочечный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59-63 [Kulchavenia EV, Zhukova II. Vnelegochynyi tuberkulez – voprosov bolshe, chem otvetov. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017;95(2):59-63 (in Russian)].
4. Kulchavenya E, Naber K, Johansen BTE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. *European Urology Supplements*. 2016;15(4):112-21.
5. Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002105. DOI:10.1183/13993003.02105-2020
6. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., и др. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6-14 [Veselova EI, Russkikh AE, Kaminskii G, et al. Novaya koronavirusnaya infektsiia. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020;98(4):6-14 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14
7. McQuaid CF, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(6):436-46. DOI:10.5588/ijtld.21.0148
8. Kumar DR, Bhattacharya DB, Meena DV, et al. COVID-19 and TB co-infection – “Finishing touch” in perfect recipe to “severity” or “death”. *J Infect*. 2020;81(3):e39-e40. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.062

9. Барышникова Л.А., Кабаева М.Н., Воекова Н.А., и др. Организация деятельности противотуберкулезных медицинских учреждений в условиях пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(3):12-7 [Baryshnikova LA, Kabaeva MN, Voekova NA, et al. Organizatsiia deiatelnosti protivotuberkuleznykh meditsinskikh uchrezhdenii v usloviakh pandemii COVID-19. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021;99(3):12-7 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-3-12-17
10. Кандрычин С.В. Выявление случаев туберкулеза и других инфекций во время пандемии COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(4):66-8 [Kandrychyn SV. Vyiavlenie sluchaev tuberkuleza i drugikh infektsii vo vremia pandemii COVID-19. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021;99(4):66-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-4-66-68
11. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(12):902-7. DOI:10.1080/23744235.2020.1806353

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Профилактика посткоитального цистита: роль D-маннозы. Клинический случай

А.Ю. Цуканов✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей широко распространены среди женщин. Одним из важных факторов их генеза является сексуальная активность: выявлена прямая зависимость между частотой половых актов и рецидивами инфекций нижних мочевыводящих путей. Посткоитальный цистит составляет 30–40% от всех видов хронических рецидивирующих циститов и возникает примерно у 25–30% женщин репродуктивного возраста. Одним из методов профилактики посткоитального цистита является применение D-маннозы, эффективность которой продемонстрирована на клиническом примере.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, посткоитальный цистит, D-манноза

Для цитирования: Цуканов А.Ю. Профилактика посткоитального цистита: роль D-маннозы. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 590–593. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201149

CASE REPORT

Prevention of post coital cystitis: the role of D-mannose. Case report

Anton lu. Tsukanov✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Recurrent lower urinary tract infections are common among women. One of the important factors of their genesis is sexual activity: there is a positive correlation between sexual intercourse frequency and recurrences of lower urinary tract infections. Post coital cystitis accounts for 30–40% of all chronic recurrent cystitis and occurs in about 25–30% of women of reproductive age. One of the methods for the prevention of post coital cystitis is the use of D-mannose, the effectiveness of which was demonstrated with a clinical example.

Key words: lower urinary tract infections, post coital cystitis, D-mannose

For citation: Tsukanov Alu. Prevention of post coital cystitis: the role of D-mannose. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 590–593. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201149

Рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) широко распространены среди женщин, заболеваемость часто связана с возрастом. Существует два пика заболеваемости инфекций мочеполовых путей (ИМП): в 20–30 лет и после прохождения климакса, когда, как правило, они являются осложненными [1].

Ежегодно ИМП выявляются у 150–200 женщин на 10 тыс. населения Российской Федерации. Цистит – наиболее часто регистрируемая форма неосложненных ИМП. Острый цистит составляет 0,5–0,7 эпизода ИМП на одну женщину в год. В 10% случаев заболевание переходит в хроническую рецидивирующую форму [2]. Однако эти данные занижены, так как до 50% пациенток с ИМП не обращаются за медицинской помощью, поскольку эпизод купируется самостоятельно [3, 4]. После впервые перенесенного острого неосложненного цистита в течение 6 мес повторный эпизод развивается у 27% женщин, в течение 1 года – у 50%, при этом у 75% больных рецидивы возникают более 4 раз в год [3–6].

Важным фактором генеза воспалительных заболеваний нижних мочевых путей у женщин является сексуальная активность [7]. Установлена прямая зависимость между частотой половых актов (ПА) и рецидивами ИНМП. Женщины, ежедневно занимающиеся сексом, подвергаются в 9 раз большему риску рецидивов ИНМП [8]. Сексуальная активность называется рядом авторов как самостоятельный фактор развития цистита и его рецидивов [5, 6, 9].

Существует ряд названий, характеризующих цистит, возникающий после ПА: «цистит после секса», «половой цистит», «цистит медового месяца». Однако правильным следует считать термин «посткоитальный цистит», так как именно это название воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы у женщин используется в специальной отечественной и зарубежной литературе [9, 10].

Стройной статистики заболеваемости посткоитальным циститом нет. Однако считается, что посткоитальный цистит составляет 30–40% от всех видов хронических рецидивирующих циститов и возникает примерно у 25–30% женщин репродуктивного возраста [10–12].

В связи с распространенностью этого варианта цистита и чувствительностью его негативных последствий, приводящих к значительному уменьшению качества жизни женщин, сохраняет актуальность дальнейший поиск эффективных методов профилактики [12, 13].

Анатомическими предпосылками посткоитального цистита являются гипермобильность дистального отдела уретры и эктопия уретры. В обоих случаях во время полового акта происходит рефлюкс вагинального секрета в мочевыводящие пути, приводя к развитию воспалительного процесса [10–12].

Неанатомические факторы развития посткоитального цистита: нарушение нормальной микрофлоры половых путей, высокая сексуальная активность, частая смена половых партнеров, воспалительные заболевания половых

Информация об авторе / Information about the author

✉ Цуканов Антон Юрьевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: tsoukanov2000@mail.ru

✉ Anton lu. Tsukanov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: tsoukanov2000@mail.ru

органов, предположительно использование некоторых контрацептивов (диафрагм и спермицидов), повышенная сухость влагалища [10–12].

Согласно российским клиническим рекомендациям в целом при рецидивирующей ИМП предлагается использовать для профилактики изменение поведения, затем неантибактериальную профилактику и только потом антибиотикопрофилактику [4]. Данная последовательность важна для снижения антибиотикорезистентности.

Одним из методов, направленных на профилактику возникновения посткоитального цистита, является интимная гигиена. Однако, несмотря на то, что эффективность описанных мер не доказана, отсутствие негативного эффекта от их применения привело к тому, что они регулярно упоминаются как рекомендуемые к использованию [13, 14].

Одним из методов профилактики посткоитального цистита является применение D-маннозы. Европейскими клиническими рекомендациями по урологии и Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендуется применение D-маннозы при рецидивирующих ИМП [13–15].

D-манноза снижает способность уropатогенной *Escherichia coli* связываться с эпителиальными клетками мочевого пузыря, предотвращая развитие воспалительного процесса [13, 16, 17].

Известен эффект взаимодействия бактериальной клетки с D-маннозой, основным стереоизомером маннозы, встречающимся в природе [16]. При колонизации уроэпителия бактерии своими фимбриями прикрепляются к «открытым» фрагментам полисахаридов, содержащих D-маннозу. Помещая в мочу дополнительно избыточное количество D-маннозы, мы можем добиться конкурентного «прикрепления» бактерии к D-маннозе, растворенной в моче, а не расположенной в мукополисахаридном слое слизистой оболочки мочевыводящих путей [17].

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ежедневный прием D-маннозы с целью профилактики ИМП был эффективнее плацебо и сопоставим по результату с приемом 50 мг нитрофурантоина. Однако сравнительная оценка безопасности применения D-маннозы и нитрофурантоина показала, что для получавших D-маннозу пациентов был характерен в 3 раза более низкий риск побочных эффектов. Применение D-маннозы в течение 6 мес снижает вероятность развития рецидива ИМП с 60 до 15% в сравнении с группой, не получавшей профилактики [14].

В нашем исследовании [12] для изучения эффективности предварительного приема D-маннозы для профилактики развития посткоитального цистита было выделено два этапа:

- На I этапе исследования женщины в течение первых пяти ПА должны были следовать общим рекомендациям по интимной гигиене.
- На II этапе последующие пять ПА пациентки дополнительно принимали D-маннозу (Цистэль®, 2 капсулы по 550 мг), за 30 мин до ПА.

Цистит развивался в 84,6% случаев на I этапе исследования и в 30,7% – на II этапе. Доля обнаружения любой концентрации бактерий на I этапе составляла 96,8% от количества выполненных посевов и 84,4% – от количества ПА и 59,6 и 34,1% – на II этапе соответственно.

Произведена оценка последствий бактериальной персистенции в уретре и мочевом пузыре после ПА. Без учета следовых количеств разница была статистически значимой и составила 60,4% – на I и 8,2% на II этапе.

Таким образом, предложенный подход комбинации методов интимной гигиены и использование D-маннозы (Цистэль®, 2 капсулы по 550 мг) за 30 мин до ПА позволяли снизить частоту возникновения эпизодов посткоитального цистита в 3 раза и повысить количество осуществленных ПА на 67%. Даже в случае возникновения эпизода ИНМП пациентки оценивали качество жизни на II этапе на 16,5% выше, чем на I (по ACSS).

Согласно последним российским клиническим рекомендациям «Цистит у женщин», для профилактики

посткоитального цистита, при неэффективности других методов профилактики, рекомендован прием 50 мг нитрофурантоина до или после ПА [4].

Однако прием антибиотиков может иметь ряд негативных последствий, включая проблемы с пищеварением, сыпь и вагинальные дрожжевые инфекции, – частые причины отмены антибиотикотерапии и снижения качества жизни пациентов. Еще одно негативное явление приема антибиотиков – проблема развития антибиотикорезистентности. Результаты исследования «Дармис-2018» свидетельствуют о росте антибиотикорезистентности к большинству антибактериальных препаратов среди внебольничных штаммов *Enterobacterales*, в частности *E. coli* (основной возбудитель посткоитального цистита), в России, Беларуси и Казахстане [18].

Клинический пример

Пациентка П. 26 лет обратилась на амбулаторный прием в связи с частым возобновлением дизурии в связи с ПА. Болеет в течение последних 4 лет. Находится в устойчивых гетеросексуальных отношениях в традиционной форме, моногамна, в моногамности партнера уверена. Использует после периода приема оральных контрацептивов в течение полугода барьерную контрацепцию. Беременностей не было. Последний год отмечает отсутствие случаев abortивного течения эпизодов посткоитального цистита. Вынуждена принимать противомикробные препараты. Дважды отметила примесь крови в моче при обострении. Регулярно до и после ПА использует гигиенические профилактические меры. Принимала фосфомицин 3 г однократно и ципрофлоксацин 500 мг однократно в качестве посткоитальной профилактики – без эффекта. St. localis: наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. При пробе Хиршхорна имеется смещение до 0,5 см наружного отверстия уретры с зиянием последнего. От введения филлеров гиалуроновой кислоты воздерживается. На момент визита находится в ремиссии.

Прилабораторном обследовании. Общий анализ мочи: нитриты +/-, белок 0,066 г/л, pH 6,8, в остальном без патологии. Общий гинекологический мазок: лейкоциты с шейки матки до 15–25 в поле зрения, влагалища – до 15–20. Посев мочи: *E. coli* 10³.

Консультирована гинекологом. Назначен эубиотик местно.

На I этапе пациентке был предложен прием препарата D-маннозы курсом на 2 нед и половой покой. Далее предложен однократный прием суточной дозы препарата D-маннозы за 30 мин до ПА при условии сохранения проведения гигиенических мероприятий. С последующим контролем общего анализа мочи, общего гинекологического мазка, посева мочи на микрофлору.

При первом эпизоде возобновления половой жизни (через 2 нед): отметила дискомфорт при мочеиспускании в течение 1 сут после ПА. Общий анализ мочи: лейкоциты 3–5–9 в поле зрения, нитриты +/-, белок 0,066 г/л, pH 6,6, бактерии +/-, в остальном без патологии. Общий гинекологический мазок: лейкоциты с шейки матки до 10–25 в поле зрения, влагалища – до 15–30. Посев мочи: *E. coli* 10⁴, т.е. развернутой клиники цистита, несмотря на изменения в анализах, не последовало.

Показательны данные лабораторного обследования через 2 мес применения посткоитальной профилактики D-маннозой. При сохранении регулярной половой жизни. Общий анализ мочи: лейкоциты 2–5 в поле зрения, нитриты +/-, белок 0,033 г/л, pH 6,0, в остальном без патологии. Общий гинекологический мазок: лейкоциты с шейки матки до 10–18 в поле зрения, влагалища – до 15–20. Посев мочи – *E. coli* 10². Субъективных ощущений не отмечает.

Перехода к применению противомикробных препаратов не потребовалось.

Заключение

D-манноза является эффективным и безопасным средством для профилактики посткоитального цистита.

Прием D-маннозы для профилактики посткоитального цистита имеет ряд преимуществ. Сочетание интимной гигиены и приема 2 капсул препарата Цистэль®, содержащих по 450 мг D-маннозы, перед ПА снижает частоту рецидивов посткоитального цистита в 3 раза.

D-манноза в сравнении с антибактериальной терапией для снижения риска рецидивов ИМП продемонстрировала сопоставимую эффективность, но значительно более низкую частоту развития побочных явлений.

Таким образом, для эффективной профилактики развития рецидивов посткоитального цистита рекомендован пероральный прием D-маннозы за 30 мин до ПА.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Bergamin P, Kiosoglous AJ. Surgical management of recurrent urinary tract infections: a review. *Transl Androl Urol*. 2017;6(Suppl. 2):S153-S162.
- Кисамеденов Н.Г. Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009 [Kisamedenov NG. Rekonstruktivnaia khirurgiia mocheispushkatelnogo kanala u zhenshchin v lechenii retsidiviruiushchikh infektsii nizhnikh mochevyvodiashchikh putei. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2009 (in Russian)].
- Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Применение D-маннозы в профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология*. 2020;3:128-32 [Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Giurgiev TA. Primenenie D-mannozy v profilaktike retsidiviruiushchei infektsii nizhnikh mochevyvodiashchikh putei u zhenshchin. *Urologia*. 2020;3:128-32 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology
- Клинические рекомендации. Цистит у женщин (острый, хронический). 2021. Эл. ресурс. Режим доступа: disuria.ru. Ссылка активна на 21.05.2021 [Klinicheskie rekomendatsii. Tsistit u zhenshchin (ostroyi, khronicheskii). 2021. El. resurs. Available at: disuria.ru. Accessed: 21.05.2021 (in Russian)].
- Царева А.В. Острый и рецидивирующий цистит. Сложный пациент. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(3):130-33 [Tsareva AV. Ostroyi i retsidiviruiushchii tsistit. Slozhnyi patsient. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2021;5(3):130-33 (in Russian)].
- Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Ярин Г.Ю. Современные подходы к диагностике острого цистита и оценке качества его лечения. *Урология*. 2020;3:22-5 [Kul'chavenia EV, Neimark AI, Tsukanov Al, Yarin Glu. Sovremennyye podkhody k diagnostike ostrogo tsistita i otsenke kachestva ego lecheniya. *Urologia*. 2020;3:22-5 (in Russian)].
- Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю. Особенности лечения больных посткоитальным циститом (предварительные результаты). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-bolnykh-postkoitalnym-tsistitom-predvaritelnye-rezultaty-1>. Ссылка активна на 03.09.2021 [Kul'chavenia EV, Shevchenko Slu. Osobennosti lecheniya bolnykh postkoital'nyim tsistitom (predvaritel'nye rezul'taty). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-bolnykh-postkoitalnym-tsistitom-predvaritelnye-rezultaty-1>. Accessed: 03.09.2021 (in Russian)].
- Pavone MA, Peralta AA. Study and treatment of the couple in post-coital urinary tract infection in women. *Nefrologia*. 2017;37(6):648-68.
- Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Бреусов А.А. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. *Урология*. 2013;1:41-3 [Kul'chavenia EV, Brizhatiuk EV, Khomiakov VT, Breusov AA. Chastota vozniknoveniya tsistita v zavisimosti ot vida kontratseptsii. *Urologia*. 2013;1:41-3 (in Russian)].
- Komiakov BK. Extravaginal transposition of the urethra in the treatment of post-coital cystitis. *Urologia*. 2013;5:12-4.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Гвоздев М.Ю. Транспозиция дистального отдела уретры в лечении хронического цистита. *ПМЖ*. 2013;34:14 [Pushkar' Dlu, Rasner PI, Gvozdev Mlu. Transpozitsiia distal'nogo otdela uretry v lechenii khronicheskogo tsistita. *RMZh*. 2013;34:14 (in Russian)].
- Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(20):6-10 [Tsukanov Alu, Mirzakadiyev AA. Prekoital'naia profilaktika ostrogo tsistita, svyazannogo s polovym aktom. *Effektivnaia farmakoterapiya*. 2020;16(20):6-10 (in Russian)].
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177-82.

14. Kranjcic B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79-84.
15. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol.* 2014;7(3):208-13. DOI:10.1177/2051415813518332.
16. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):265.e1-265.e13. DOI:10.1016/j.ajog.2020.05.048
17. Del Popolo G, Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2018;90(2):101-3.
18. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «ДАРМИС-2018». *Урология.* 2020;1:19-31 [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Issledovatel'skaia gruppy "DARMIS-2018". Sostoianie antibiotikorezistentnosti vozbuditelei vnebol'nichnykh infektsii mochevyvodiashchikh putei v Rossii, Belarusi i Kazakhstane: rezul'taty mnogotsentrovogo mezhdunarodnogo issledovaniia "DARMIS-2018". *Urologiia.* 2020;1:19-31 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

Ожирение: проблемы и решения. Возможности лекарственной терапии

Аннотация

Ожирение представляет несомненный вред для здоровья, сопряжено с развитием витально значимых осложнений. Снижение массы тела у пациентов с ожирением – необходимый компонент комплексной терапии, направленной на улучшение репродуктивного потенциала. Назначение медикаментозной терапии рекомендовано пациентам, не способным достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. Особенность лираглутида – аналога человеческого глюкагоноподобного пептида – заключается в воздействии на снижение аппетита – ключевой фактор в борьбе с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, лечение, лираглутид

Для цитирования: Ожирение: проблемы и решения. Возможности лекарственной терапии. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 594–596. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201135

NEWS

Obesity: problems and solutions. Possibilities of drug therapy

Abstract

Obesity is considered an obvious health hazard and is associated with the risk of serious complications. Weight loss in obese patients is an essential component of complex therapy aimed at improving reproductive potential. Drug therapy is indicated for patients who cannot achieve clinically significant weight loss with non-drug methods of treatment and/or at the stage of maintaining the achieved result. A feature of liraglutide, an analogue of the human glucagon-like peptide, is its effect on reducing appetite, which is a key factor in the fight against obesity.

Key words: obesity, overweight, treatment, liraglutide

For citation: Obesity: problems and solutions. Possibilities of drug therapy. Consilium Medicum. 2021; 23 (7): 594–596. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201135

По определению Всемирной организации здравоохранения, под избыточной массой тела (МТ), или ожирением, понимают патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья [1]. В числе ассоциированных с ожирением состояний – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и нарушения репродуктивного здоровья, прямо коррелирующие с повышенным индексом МТ (ИМТ).

На фоне ожирения у женщин репродуктивного возраста нередко развиваются ановуляция и нарушения менструального цикла [2], гиперандрогения, патология эндометрия и т.д. Одно из последствий ожирения – снижение фертильности вплоть до бесплодия [3]. Ожирение – один из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, и более чем у 1/3 женщин оно может приводить к развитию синдрома поликистозных яичников. Частота бесплодия у женщин с ожирением – 33,6% в сравнении с 18,6% женщин, имеющих нормальную МТ [4]. Ожирение негативно влияет на течение беременности, может провоцировать возникновение осложнений в родах.

Снижение МТ у пациенток с ожирением – необходимый компонент комплексной терапии, направленной на улучшение репродуктивного потенциала. Тем не менее результаты проведенных исследований [5] демонстрируют, что ожирение остается не диагностированным и не леченным у значительного числа людей, а период времени с момента появления «проблемы с весом» до первого визита к врачу составляет около 6 лет. В соответствии с клиническим протоколом Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence), женщине, планирующей беременность с ИМТ ≥ 30 кг/м², в качестве терапии 1-й линии должно быть рекомендовано снижение МТ [6].

В новых клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых [7] приводятся полный перечень физических и лабораторно-инструментальных исследований, детальная программа немедикаментозной и медикаментозной помощи и реабилитации пациентов. Цели лечения ожирения – снижение МТ до такого уровня, при котором достигаются максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением; поддержание достигнутого резуль-

тата; улучшение качества жизни. Рекомендуемое снижение МТ на 5–10% за 3–6 мес терапии и удержание результата в течение 1 года позволяют уменьшить риски для здоровья, улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением [4].

Но, даже признавая целесообразность и значимость рекомендованной врачом системы снижения МТ, пациенты часто испытывают трудности и глубокий психологический дискомфорт ввиду жесткости системы ограничений и требований по изменению образа жизни, отказа от любимой еды и привычного времяпрепровождения. Не всем удается сломать стереотипы пищевого поведения и достичь значимых положительных результатов. Только 10% пациентов могут удерживать снижение МТ на 10% в течение 1 года [8].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, рекомендовано пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. При этом в случае средней или тяжелой стадии течения ожирения при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, назначение фармакотерапии показано сразу на фоне немедикаментозных методов лечения» [7].

Лекарственные средства, рекомендованные для применения этой группе пациентов, обладают разными механизмами действия: периферическим (орлистат), центральным (сIBUTрамин) и комбинированным – сочетающим периферический и центральный механизм действия: лираглутид (Саксенда®) – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1.

Особенность действия лираглутида заключается в воздействии на снижение аппетита – ключевой фактор в борьбе с ожирением. На уровне гипоталамуса лираглутид активирует рецепторы глюкагоноподобного пептида-1, тем самым усиливая сигналы о насыщении и ослабляя сигналы о голоде. В числе фармакологических эффектов препарата – стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина, уменьшение парадоксальной гиперглюкаемии, способствующей сохранению функционирующего пула β -клеток [9]. Эффективность и безопасность лираглутида

в дозе 3 мг/сут при лечении пациентов с ожирением была исследована в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, входивших в программу SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals), с участием более 5 тыс. пациентов [10].

Таким образом, медикаментозная терапия ожирения помогает пациенту добиваться эффективного снижения МТ, облегчает следование рекомендациям врача, способствует выработке новых пищевых привычек, стабилизирует достигнутые результаты. В свою очередь информированность врача о рисках, ассоциированных с ожирением, целях и возможностях немедикаментозной и медикаментозной помощи пациентам и обязательная персонализация терапевтического подхода будут способствовать повышению эффективности медицинской помощи.

Подготовлено редакцией по материалам научно-практической школы для врачей «Ожирение. Коморбидность и принципы эффективного лечения», организованной ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и Российской ассоциацией эндокринологов.

Литература / References

1. World Health Organization. Available at: www.who.int. Accessed: 13.09.2021.
2. Санта-Мария Фернандес Д.О., Кузнецова И.В., Гитель Е.П. Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015;1(5) [Santa-Mariya Fernandes DO, Kuznetsova IV, Gitel YeP. Combined Therapy of Impaired Menstrual Cycle in Women of Early Reproductive Age Having Overweight and Obesity. *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;1(5) (in Russian)].
3. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Овариальный резерв у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2019;16(3):69-75 [Grigorian OR, Mikheev RK, Andreeva EN, Dedov II. Ovarial'nyi rezerv u zhenshchin s ozhireniem. *Ozhirenie i metabolism*. 2019;16(3):69-75 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9862
4. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2012;18(3):37-41 [Podzolkova NM, Koloda luA, Podzolkov AV. Terapiia besplodiia u patsientok s ozhireniem: sovremennyy vzgliad na problemu. *Problemy reproduksii*. 2012;18(3):37-41 (in Russian)].
5. Awareness Care and Treatment in Obesity Management: An International Observation (ACTION IO, USA, 2018). Available at: <https://www.actionstudy.com/>. Accessed: 13.09.2021.
6. Who.int: Избыточный вес и ожирение. Режим доступа: <https://www.who.int/topics/obesity/obesity-final.pdf?ua=1>. Ссылка активна на 13.09.2021 [Who.int: Overweight and obesity. Available at: <https://www.who.int/topics/obesity/obesity-final.pdf?ua=1>. Accessed: 13.09.2021 (in Russian)].
7. Ожирение. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <https://rae-org.ru>. Ссылка активна на 13.09.2021 [Ozhirenie. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Available at: <https://rae-org.ru>. Accessed: 13.09.2021 (in Russian)].
8. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):270-6. [Troshina EA, Ershova EV. Farmakoterapiia ozhireniia: chto novogo? *Problemy endokrinologii*. 2018;64(4):270-6. (in Russian)]. DOI:10.14341/probl9315
9. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):4-9. DOI:10.1080/09513590.2017.1370644
10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1411892

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.09.2021



OMNIDOCOR.RU