

Информация о подписке:
тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87,
e-mail: public@akc.ru

EDITORIAL BOARD:

Chief Editor

A.D. Makatsariya, Associated Member of RAS,
prof., doctor of medical sciences

Deputy Chief Editor

V.O. Bitsadze (Moscow),
prof., doctor of medical sciences

I.A. Salov (Saratov), Honorary Doctor of RF,
prof., doctor of medical sciences

MEMBERS OF THE EDITORIAL TEAM:

R.A. Abramyan (Armenia), Associated Member
of NAS RA, prof., d.m.s.

L.A. Agarkova (Tomsk), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

E.K. Ailamazyan (St. Petersburg),
Academician of RAS, prof.

M.D. Andreyeva (Krasnodar), PhD

A. Antsaklis (Greece), prof.

L.A. Ashratyan (Moscow), Associated Member

of RAS, Honorary Doctor of RF, prof., d.m.s.

V.V. Beregovih (Moscow), Academician

of RAS, prof., d.t.s.

A.K. Bibulyan (Armenia), d.m.s.

I. Blickstein (Israel), prof.

B. Brener (Israel), prof.

F.A. Chervenak (USA), prof.

K. Dadak (Austria), prof.

Yu.E. Dobrohotova (Moscow), prof., d.m.s.

Z.M. Dubossarskaya (Ukraine), prof., d.m.s.

J.W. Dudenhausen (Germany), prof.

A.I. Gus (Moscow), prof., d.m.s.

A.G. Homosuridze (Georgia), Academician
the NAS of Georgia

D.L. Kapanadze (Georgia), PhD

D. Kh. Khizroeva (Moscow), prof., d.m.s.

N.P. Kintraia (Georgia), prof., d.m.s.

P.Ya. Kintraia (Georgia), prof., d.m.s.

A. Kuryak (Croatia), prof.

S.A. Levakov (Moscow), prof., d.m.s.

V.I. Linnikov (Ukraine), prof., d.m.s.

L.I. Maltseva (Kazan), prof.

A.I. Malysheva (Ivanovo), d.m.s.

I.O. Marinkin (Novosibirsk), prof., d.m.s.

V.N. Nikolenko (Moscow), prof., d.m.s.

I.V. Ponkin (Moscow), prof., LL.D.

C. N. Purandare (India), MD, PhD, prof.,
FIGO President

V.N. Serov (Moscow), Academician of RAS,

Honorary Academician of AS of RB,

Honored Scientist of RF, prof., d.m.s.

L.G. Sichinava (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

O.V. Sharapova (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

A.T. Sofarov (Uzbekistan), prof.

A.G. Solopova (Moscow), prof., d.m.s.

M. Stanojević (Croatia), Prof., M.D. PhD

A.N. Strizhakov (Moscow), Academician of RAS

S.N. Sultanov (Uzbekistan), prof., d.m.s.

Yu.Yu. Tabakman (Moscow), prof., d.m.s.

T.F. Tatarchuk (Ukraine), Corresponding member
of NAMSU, prof., d.m.s.

V.B. Tshay (Krasnoyarsk), prof., d.m.s.

A.M. Torchinov (Moscow), prof., d.m.s.

D. Yu. Ungiadze (Georgia), prof., d.m.s.

I.E. Zazerskaya (St. Petersburg), d.m.s.

M.S. Zaynullina (St. Petersburg), prof., d.m.s.

The journal is included in Russian Science
Citation Index (RSCI); Journal data are published
on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific
and Technical Information of Russian Science
Academy; Journal data are annually published in
international information system of periodical and
serial publications «Ulrich's Periodicals Directory»

The journal included in EBSCO database

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

2018 • Vol. 12 • № 4

Contents:

DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4

News.....3

Original articles

Bogomazova I.M., Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Belousova V.S., Timokhina E.V.,
Pitskhelauri E.G., Kardanova M.A., Spiridonova N.V.
Neonatal meconium aspiration: risk factors and adaptation by the newborns5

Güler A.E., Atasever M., Fidan U., Artürk E., Kinci M.F., Bodur S.
*The relationships between pregnancy-related protein A levels, placental localization
and fetal birth weight* 15

Kobaidze E.G.
Microflora of the urinary tract and intestines in patients without and with chronic endometritis 21

Mamontova I.K., Shevlyakova T.V., Petrova E.I.
Analysis of «near miss» cases in Ryazan region 30

Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K.
*Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women
with premature ovarian insufficiency* 37

Review articles

Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Svitich O.A.,
Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G.
Preterm birth: from understanding of pathogenesis to pregnancy management 47

Solopova A.G., Tselovalnikova E.V., Moskvichyova V.S.,
Bibulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D.
*Background and precancerous processes of the vulva and vagina:
etiopathogenesis, diagnosis and treatment* 52

Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Bibulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D.
Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer 62

Case study

Stuleva N.S., Vorobev A.V.
*A case of mesenteric vein thrombosis developed in the first trimester of pregnancy
after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with antiphospholipid syndrome* 72

From history

Khizroeva J.Kh., Sultangadzheva Kh.G., Arslanbekova M.O.
Sexuality: the development of ideas in historical sources 79

Advertising publication

Khizroeva J.Kh., Bitsadze V.O., Makatsariya N.A., Egorova E.S., Babaeva N.N.
*Clinical and hemostasiological changes in patients with menopausal
syndrome receiving a dietary supplement «Extra youth»* 85

Project-manager – E.V. Digevskeya

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – M.Yu. Andrianova

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova

Proofreader – N.I. Kononova

Online version – V.N. Kostrov,
T.A. Doroshenko

Publisher: IRBIS LLC, Member of Russian
Association of Science Editors
and Publishers (RASEP)
Tel. (495) 649-5495
e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gynecology.su ISSN 2313-7347 (print)
10 000 copies ISSN 2500-3194 (online)

Specialized title for experts of public
health services.

It is registered in the state committee
of the Russia Federation on the press.

The certificate on registration
ПН № ФС77-39270

Publication of manuscripts is free for
post-graduate students.



This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License.

Editor does not bear the responsibility
for reliability of the information which
contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessary
coincides with opinion of the authors.

Женщинам в менопаузе стоит опасаться гормональных средств

Гормональная заместительная терапия, назначаемая при менопаузе, может в 2 раза повысить риск легочной эмболии или тромбоза глубоких вен. Об этом говорит обследование 80 тыс. женщин, проведенное Университетом Ноттингема (Великобритания).

По словам ученых, риск повышался только при приеме гормонов в таблетированной форме. Пластыри, гели, кремы

не производили такого эффекта. Причем для пожилых женщин самыми безопасными были пластыри. Хотя, согласно статистике, только 20 % назначений гормональной заместительной терапии приходится на не оральные средства.

Что касается таблеток, в особенности повышенный риск несли таблетки, содержащие конъюгированный конский эстроген, а не синтетический гормон.

В абсолютных показателях пероральные гормональные препараты давали 9 случаев тромбоза в год из расчета на каждые 10 тыс. женщин. Также известно, что при приеме средств в течение 5 лет из 10 тыс. женщин будет диагностировано 60 случаев рака груди и 15 случаев рака яичников.

По материалам Meddaily.ru

Эксперты поняли, почему беременность надолго лишает фигуры

Во время нормально протекающей беременности женщина набирает вес в определенном диапазоне. Однако у многих женщин происходит излишний набор веса. И эти лишние килограммы не уходят даже после рождения ребенка.

Сотрудники Медицинской школы Калифорнийского университета (США) предполагают, что длительное увеличение веса в послеродовом периоде может быть связано не столько с задержкой жировых накоплений, образовавшихся во время беременности, сколько с перепрограммированием метаболизма. В рамках эксперимента беременных мышей кормили жирной пищей. И животные набирали больше веса, чем контрольная группа. Но после родов они быстро скидывали вес. Однако даже с нормальным рационом через 3 мес после рождения мышат самки из основной группы начинали набирать больше веса. А через 9 мес после родов их вес уже превышал в 2 раза вес самок из контрольной группы. Метаболизм самок из основной группы замедлился, что объясняло аккумуляцию жировых отложений (белых жировых клеток).

Во многом это связано с гормональным фоном. Уровень эстрогена в крови самок из основной и контрольной групп после родов был одинаковым. Однако наблюдалось значительное снижение сигнальной активности эстрогена в белых и коричневых жировых клетках у самок из основной группы. Видимо, это обусловлено торможением процесса обновления жировых клеток.

По материалам Meddaily.ru

Матка влияет на работу мозга

Журнал Endocrinology опубликовал данные исследования, проведенного учеными из Университета штата Аризона (США) и свидетельствующего о том, что матка влияет на работу мозга. Научные специалисты выяснили, какие негативные последствия для мозга и психического здоровья может иметь процедура по удалению матки. По статистике, в США к 60-летнему возрасту до трети женщин проходят через гистерэктомию — операцию по удалению матки. Считалось, что удаление этого органа не связано с существенным влиянием на здоровье, поскольку его нужность определялась лишь беременностью. Но ученые сделали заключение о том, что между маткой и головным мозгом существует связь, которую обеспечивает автоном-

ная нервная система, и эта связь влияет на его работу и на качество когнитивной функции.

В своих попытках разобраться, может ли матка непосредственно влиять на работу мозга, ученые провели серию экспериментов на крысах. Самок разделили на группы: в первой у крыс удалили матку, сохранив яичники; во второй удалили яичники, оставив матку; в третьей удалили матку и яичники; в четвертой животных прооперировали без удаления репродуктивных органов. Через какое-то время животных стали испытывать тестами, выявляющими их способность к запоминанию. В частности, в этих заданиях животным требовалась хорошая рабочая память, отвечающая за способность синхронно оперировать

большими объемами информации. Выяснилось, что самки, у которых удалили только матку, демонстрировали серьезный дефицит рабочей памяти — они постоянно делали ошибки, оказываясь не в силах запомнить маршрут, который должны были пройти.

Ученые считают, что полученные в исследовании данные позволяют с уверенностью говорить о негативном влиянии удаления матки на работу мозга. «Половые гормоны активно влияют на мозг и другие системы организма, изменение гормонального профиля может оказывать воздействие на процессы возрастного угасания интеллекта и повышать другие риски для здоровья», — заявили в итоге исследователи.

По материалам Medikforum.ru

Грязный воздух – одна из причин выкидышей

Если беременная подвергается воздействию грязного воздуха, в течение недели у нее будет сохраняться риск выкидыша, повышенный на 16 % (открытие Университета Юты, США).

В среднем люди теряют около 2,6 года жизни из-за повреждения, вызванного загрязненным воздухом. Иногда объем потерянных лет жизни может достигать до 8 лет. Грязный воздух опасен для всех частей тела. В частности, он наносит вред клеткам легких, вызывает перегрузку сердца, повышает риск врожденных дефектов, преждевременных родов. Теперь же речь идет о выкидышах.

Связь выкидыша и грязного воздуха эксперты проследили на примере 1300 женщин. Ученые сопоставляли статистику выкидышей, концентрации озона, азота и мелкодисперсных частиц в воздухе в предшествующие выкидышу дни. Оказалось, связь однозначно есть.

Кстати, опасен не только воздух на улице. Иногда в домах воздух еще грязнее. Выход — установка систем кондиционирования и очистки воздуха с фильтрами HEPA. Однако в любом случае исследователи рекомендуют зачинать ребенка в экологически благоприятное время года, дабы снизить риск выкидыша в I триместр.

По материалам Meddaily.ru

Рассеянности беременных женщин нашли объяснение

Во время беременности в коре головного мозга женщины происходят определенные изменения, выяснили ученые из Университета Торонто (Канада). В исследовании приняли участие 39 будущих мам в возрасте от 22 до 39 лет. Женщинам дважды проводили лабораторное обследование – во время III триместра и через 3–5 мес после родов. Участницам демонстрировали фотографии счастливых или грустных лиц младенцев и взрослых и при этом измеряли активность головного мозга. Кроме того, у них спрашивали, испытывают ли они тревогу или депрессию.

Во время второго визита женщинам задавали дополнительные вопросы – чувствуют ли они особую связь с родившимся ребенком. Оказалось, что будущие мамы, чей мозг активнее реагировал на лица младенцев, впоследствии ощущали более сильную привязанность к сыну или дочери.

По словам ученых, во время ожидания ребенка мозг начинает перестраиваться на потребности будущего чада. Женщины часто кажутся рассеянными и несобранными. Но на самом деле они больше поглощены своим состоянием, чем какими-то сиюминутными вопросами (например, куда делись ключи от машины). Канадским ученым удалось доказать, что эти изменения происходят не только в психике, но и на физиологическом уровне – в сером веществе головного мозга.

Некоторые участницы исследования демонстрировали слабый отклик на показанные фотографии младенцев, и их отношение к собственным детям также было иным. Ранее ученые выяснили, зачем младенцы пинаются в утробе матери – так они создают «мысленную карту» для ориентации в пространстве.

По материалам Med2.ru

Медики запретили беременным употреблять напитки с кофеином

Беременные, потребляющие кофеин (кофе или чай), рожают детей с уменьшенными показателями роста и веса (Университетский колледж, Дублин). Даже если женщина потребляла менее 200 мг кофеина (принятый в США безопасный стандарт), риск преждевременных родов или родов ребенка со сниженным весом возрастал.

Было установлено: каждые дополнительные 100 мг кофеина, потребляемые в день в I триместр беременности, снижали вес ребенка на 72 г, сокращали период внутриутробного развития, рост ребенка и обхват головы. Источник поступления кофеина не имеет никакого значения. Женщины, потреблявшие больше всего кофеина, рожали детей, чей вес был примерно на 170 г меньше детей женщин, которые потребляли меньше всего кофеина.

Высокий уровень кофеина может приводить к сокращенному притоку крови в плаценте, что влияет на рост плода. Также кофеин легко накапливается в плоде, ведь он плохо выводится из организма беременной. Одна чашка кофе на 355 мл содержит примерно 200 мг кофеина. В чае концентрация кофеина различается в зависимости от сорта чая и продолжительности заваривания. Например, в чашке черного чая Lipton содержится около 83 мг кофеина.

По материалам Meddaily.ru

Отказ от грудного вскармливания может привести к неприятным последствиям

Если девочек кормить детской смесью, это может повысить риск болезненной менструации в дальнейшем. Такой вывод был сделан после анализа состояния более 1500 женщин. Оказалось, факт кормления детской смесью на 40 % увеличивал вероятность применения гормональной контрацепции в связи с болями и на 50 % повышал риск от умеренной до сильной боли во время менструации. В целом, если де-

вочку хотя бы непродолжительное время кормили смесью, в 18–22 года она на 50 % чаще сталкивалась со значительным дискомфортом во время менструации без использования гормональной контрацепции. По словам ученых, все дело в наличии сои в детских смесях. Она несет с собой фитоэстрогены – растительные соединения, похожие на эстроген. Получается, что их воздействие происходит в момент, когда репро-

дуктивная система девочки еще продолжает развиваться. Ранее проводившиеся исследования доказали: генистеин, один из соевых фитоэстрогенов, вводимый после рождения, влиял на развитие репродуктивной системы. Эти эффекты, касавшиеся и частей системы, связанных с менструацией, сохранялись в течение всей жизни.

По материалам Meddaily.ru

Роды способствуют болезням сердца и инсульту

Научные специалисты Университета науки и технологии при Хуачжунском университете науки и технологии (Китай) опубликовали данные нового исследования, которые свидетельствуют: роды способствуют развитию болезней сердца и инсультов, увеличивая риск данных патологий у рожавших женщин по сравнению с нерожавшими. Хорошая новость в том, что существует профилактика этих заболеваний, и она эффективна.

Задавшись целью отследить влияние беременности на развитие заболеваний в последующей жизни, ученые собрали для анализа данные 10 исследований, в которых участвовали 3 098 929 женщин. У 150 512 из них развились болезни сердца или инсульт. Оценив их данные, исследователи заявили, что «роды увеличивают риск развития болезней сердца и инсульта у женщин на 14 %, а каждые последующие – еще на 4 %». Говоря о том, что роды способствуют болезням сердца и инсульту, ученые отмечают, что это может быть связано с фактором интен-

сивного отложения жира в области живота во время беременности, что приводит к нарушению функции внутренней оболочки сосудов, атеросклерозу, атерогенным изменениям в содержании липидов крови и системному воспалению. Кроме того, в период беременности сердце женщины работает с перегрузкой, так как ему необходимо удовлетворить нужды кровообращения сразу у матери и плода. Как пишут специалисты, возникающие в связи с этим изменения в женском организме «могут навсегда увеличивать риск появления сердечно-сосудистых болезней».

Ученые рекомендуют во время беременности избавиться от вредных привычек, перейти на здоровое питание и начать контролировать массу тела. После родов, по их словам, надо стараться уменьшить количество жира в области живота и контролировать уровень липидов в крови.

По материалам Medikforum.ru

Неонатальная аспирация мекония: факторы риска и особенности адаптации новорожденных

И.М. Богомазова¹, А.Н. Стрижаков¹, И.В. Игнатко¹, В.С. Белоусова¹,
Е.В. Тимохина¹, Е.Г. Пицхелаури¹, М.А. Карданова¹, Н.В. Спиридонова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Для контактов: Ирина Михайловна Богомазова, e-mail: Irinka.bogomazova@mail.ru

Резюме

Цель исследования: выявить факторы риска меконияльной аспирации и особенности неонатальной адаптации.

Материалы и методы. Изучено 44 истории беременности и родов, а также карты развития новорожденных.

Результаты. На фоне разнородного соматического анамнеза, а также отсутствия в анамнезе у 70 % женщин гинекологических заболеваний и у 80 % – акушерских осложнений у подавляющего большинства пациенток (85 %) отмечалось осложненное течение беременности, у 100 % – осложненное течение родов; 100 % детей находились на искусственной вентиляции легких, в 95 % диагностирован синдром церебральной депрессии, в 72,5 % – аспирационная пневмония. **Заключение.** Осложненное течение беременности и родов приводит к росту перинатальной заболеваемости, в том числе повышению частоты меконияльной аспирации.

Ключевые слова: гипоксия плода, меконияльная аспирация, неонатальная адаптация

Статья поступила: 03.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 17.10.2018 г.; **принята к печати:** 06.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Для цитирования: Богомазова И.М., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Карданова М.А., Спиридонова Н.В. Неонатальная аспирация мекония: факторы риска и особенности адаптации новорожденных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):5–14. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.005-014.

Neonatal meconium aspiration: risk factors and adaptation by the newborns

**Irina M. Bogomazova¹, Alexander N. Strizhakov¹, Irina V. Ignatko¹, Vera S. Belousova¹,
Elena V. Timokhina¹, Elena G. Pitskhelauri¹, Madina A. Kardanova¹, Natalia V. Spiridonova²**

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

² City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department;
4 Kolomensky proezd, Moscow 115446, Russia

Corresponding author: Irina M. Bogomazova, e-mail: Irinka.bogomazova@mail.ru

Abstract

Aim: to identify the risk factors of meconium aspiration and study its impact on neonatal adaptation. **Materials and methods.** Medical records of 44 women and their infants were studied. **Results.** In 85 % of cases, the diagnosis of complicated pregnancy was made, in 100 % cases – there was a complicated delivery; 100 % of newborns were put on mechanical ventilation, 95 % of them were diagnosed with cerebral depression syndrome, and 72.5 % – with aspiration pneumonia. **Conclusion.** A differentiated approach to the management of pregnancy and labor will reduce perinatal morbidity.

Key words: fetal hypoxia, meconium aspiration, neonatal adaptation

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 17.10.2018; **accepted:** 06.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Bogomazova I.M., Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Belousova V.S., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G., Kardanova M.A., Spiridonova N.V. Neonatal meconium aspiration: risk factors and adaptation by the newborns. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):5–14 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.005-014.

Введение / Introduction

Одним из приоритетных направлений здравоохранения во всем мире продолжает оставаться охрана здоровья матери и ребенка. Несмотря на наметившуюся в настоящее время тенденцию к снижению показателей перинатальной и младенческой смертности, лидирующие позиции (52 %) в структуре последней занимают так называемые «отдельные состояния», развивающиеся в перинатальном периоде, обусловленные, как правило, внутриутробной гипоксией и асфиксией новорожденных [1]. Одним из маркеров гипоксии плода считается меконияльное окрашивание околоплодных вод, частота которого в среднем составляет 5–20 % от родов [2]. Появление мекония в околоплодных водах связано с активацией парасимпатической нервной системы, усилением перистальтики кишечника и паралитическим расслаблением анального сфинктера в результате спазма сосудов брыжейки плода в условиях гипоксии и централизации кровообращения. Также есть сведения о возможной активации парасимпатической системы и выделении мекония в околоплодные воды вследствие компрессии сосудов пуповины при отсутствии гипоксии плода [3–5]. В современном мире акушеры

пользуются классификацией патологического окрашивания околоплодных вод в зависимости от цвета, густоты и мекониекриты, поскольку наиболее грозным осложнением в данной ситуации является «синдром аспирации мекония», который встречается с частотой около 2–4 % и может стать причиной летального исхода у 10 % и более новорожденных [6].

Синдром аспирации мекония – состояние острой дыхательной недостаточности вследствие внутриутробного попадания в легкие ребенка меконияльных масс с закупоркой просвета бронхов с высокой вероятностью летального исхода; обычно развивается у доношенных и переносных детей [7]. У недоношенных встречается реже в связи с незрелостью нервной системы, практически исключая как пассаж мекония в околоплодные воды, так и аспирацию последних вследствие отсутствия активации дыхательного центра в условиях гипоксии. Синдром аспирации мекония диагностируется на основании внешних признаков дыхательной недостаточности, физикального осмотра и рентгенографической картины. Характерен синюшный оттенок кожи с рождения, тяжелое шумное дыхание с западением уступчивых мест грудной клетки [8].

Хотя этиология состояния продолжает изучаться, большинство исследователей склоняются к гипоксической природе синдрома аспирации мекония. Существует большое количество возможных причин внутриутробной гипоксии: хроническая плацентарная недостаточность, обусловленная соматическими заболеваниями матери (как правило, связанными с нарушениями гемодинамики и микроциркуляции), осложненным течением беременности и родов, патологическими изменениями в плаценте, аномалиями строения пуповины, а также механическое сдавление дыхательных путей вследствие обвития пуповиной. Определенную роль играет большой вес плода и малое количество амниотической жидкости [9].

Механизм развития дыхательных расстройств при синдроме аспирации опосредован в большей степени обтурацией дыхательных путей, как полной, так и частичной, с развитием клапанного механизма. При полном перекрытии бронхиального просвета вдыхаемый воздух не может проникнуть дистальнее препятствия, в результате чего развиваются субсегментарные ателектазы. Клапанный механизм (при частичной обтурации воздухоносных путей) заключается в том, что попавший в легочные сегменты при вдохе воздух не может выйти наружу, поскольку диаметр бронхиол увеличивается при вдохе и уменьшается при выдохе. Задержка и накопление воздуха ведет к перерастяжению альвеол, снижению эластичности легочной ткани и образованию эмфиземы с ухудшением вентиляционно-перфузионных отношений и развитием внутрилегочного шунтирования [10–12].

Кроме того, присутствие в воздухоносных путях мекония, содержащего соли желчных кислот и протеолитические ферменты, является причиной развития пневмонита – химического воспаления альвеолярного эпителия [13]. Это создает благоприятную среду для размножения условно-патогенной флоры с манифестацией бактериальных пневмоний, усугубляющих гипоксию и приводящих к развитию метаболического ацидоза [14].

Возникающий компенсаторный спазм легочных сосудов приводит к застойным явлениям в малом круге кровообращения и нарастанию легочной гипертензии, по причине которой сохраняется, а затем и усиливается шунтирование крови через овальное окно и Боталлов проток [15]. Происходит формирование хронической сердечной недостаточности и развитие хронических заболеваний органов дыхания, удельный вес которых занимает лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости [16].

Синдром аспирации мекония может развиваться с первых минут жизни или спустя несколько часов и даже дней после периода мнимого благополучия [17].

Лечение синдрома аспирации мекония комплексное, направлено на механическое очищение бронхиального дерева, усиленную оксигенацию и борьбу с инфекционными осложнениями [18, 19]. Нередко

необходимо длительное нахождение ребенка на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что может служить дополнительной причиной развития резистентных к лечению пневмоний [20].

Учитывая тяжесть состояния детей, высокий процент развития перинатальных осложнений с немалой долей вероятности летального исхода, отсутствие четкого понимания взаимосвязи между причинами развития внутриутробной гипоксии и аспирационного синдрома, целью исследования явилось изучение факторов риска меконимальной аспирации и особенностей неонатальной адаптации в рамках прогнозирования перинатальных исходов, определения критериев ведения беременности и родов и оказания адекватной и своевременной помощи новорожденным.

Материалы и методы / Materials and methods

Для изучения факторов риска развития меконимальной аспирации и особенностей ранней неонатальной адаптации за первое полугодие 2018 г. проведено ретроспективное исследование историй развития беременности (возрастной аспект, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, паритет беременности и родов, особенности течения настоящей беременности), родов (сроки и методы родоразрешения, характер течения родов, анализ осложнений и аномалий родовой деятельности) и карт развития новорожденных (масса и рост при рождении, оценка по шкале Апгар, осложнения раннего неонатального периода) 44 пациенток, детям которых в раннем неонатальном периоде установлен диагноз «Неонатальная аспирация мекония». Средний возраст пациенток составил $29,5 \pm 3,9$ лет с интервалом от 20 до 39 лет. Распределение пациенток в рамках среднего и позднего репродуктивного возраста составляло 92,5 и 7,5 %, соответственно; 62,5 % пациенток были первобеременными, 37,5 % – повторнобеременными; 82,5 % пациенток являлись первородящими, 17,5 % – повторнородящими. У 1 пациентки беременность наступила в результате ЭКО, у остальных – самостоятельно. У всех пациенток беременность была одноплодной, роды – в головном предлежании.

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Microsoft Office Excel 2010, где рассчитывали сумму показателей, средние значения величин, стандартное отклонение, минимальные и максимальные показатели величин, процент от числа, критерий вероятности. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В рамках перенесенных соматических заболеваний у большинства пациенток имели место детские инфекции (80 %) и простудные заболевания (67,5 %), в 12,5 % отмечен хронический пиелонефрит, в 10 % – мочекаменная болезнь, в 7,5 % – хронический тонзиллит,

гастрит, холецистит, миопия (рис. 1). По 2 пациентки указали на наличие пролапса митрального клапана, хронического гастроудоденита, желчекаменной болезни, перенесенного цистита. По 1 пациентке отметили наличие варикозной болезни вен нижних конечностей, генетической тромбофилии, хронической артериальной гипертензии, нейроциркуляторной дистонии, аневризмы межпредсердной перегородки без нарушения гемодинамики, бронхиальной астмы, гипотиреоза, вазомоторного ринита, бронхита, синусита, токсоплазмоза, гепатита А, перенесенной ангины, пневмонии. Одна пациентка указала на перенесенный в анамнезе сифилис, однако к моменту наступления беременности она была снята с учета по данному заболеванию у дерматовенеролога. В рамках хирургического анамнеза 2 пациентки указали на произведенную у них аппендэктомию, одна – на резекцию молочной железы по поводу фиброаденомы.

Отрицали наличие в анамнезе хронических заболеваний 50 % пациенток, 25 % беременных из особенностей соматического анамнеза отмечали только перенесенные детские инфекции и простудные заболевания, а 5 % отрицали наличие каких-либо заболеваний.

Одна пациентка в качестве вредных привычек отметила курение, остальные наличие вредных привычек категорически отрицали.

Лишь у 20 % пациенток выявлен отягощенный акушерский анамнез: в 2,5 % наблюдениях имел место 1 искусственный аборт, в 5 % – два и более, а 12,5 % женщин указывали на наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей.

Лишь у 30 % пациенток выявлен отягощенный гинекологический анамнез: у 7,5 % диагностирована миома матки небольших размеров, у 20 % – эктопия шейки матки (из них у 3 пациенток пролечена до наступления беременности); у остальных обнаружена во время настоящей беременности); у одной пациентки диагностирован полип цервикального канала; одна указала на перенесенный хламидиоз в анамнезе (пролечен), одна – на оперативное вмешательство по удалению параовари-

альной кисты лапароскопическим доступом, две – на дисфункциональное маточное кровотечение в анамнезе, по поводу которого проводилось раздельное лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия и эндометрия (при гистологическом исследовании выявлены гиперпластические процессы эндометрия).

Структура осложнений настоящей беременности представлена в 57,5 % случаях патологической прибавкой массы тела (12 кг и более), в 27,5 % – угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами, в 20 % – железодефицитной анемией, в 20 % – отеками, в 17,5 % – плацентарной недостаточностью (из них в 12,5 % случаев диагностирована хроническая гипоксия плода и в 2,5 % – начальные признаки централизации плодового кровотока), в 15 % – ранним токсикозом, в 12,5 % – гестационной артериальной гипертензией, в 5 % – умеренно выраженной преэклампсией, в 5 % – гестационным пиелонефритом, в 5 % – патологическим прелиминарным периодом (рис. 2). Одной пациентке диагностирован гестационный сахарный диабет, одной – гастрит, одной – истмико-цервикальная недостаточность с проведением ее хирургической коррекции, одной – синдром гиперкоагуляции с назначением терапии антикоагулянтами, одной – паратонзиллярный абсцесс с его вскрытием и последующей антибактериальной терапией, одной – неврит лицевого нерва, одна пациентка во время настоящей беременности перенесла обострение *herpes labialis*. У одной пациентки при проведении ультразвукового исследования диагностирована единственная артерия пуповины. В различных триместрах данной беременности 25 % беременных отмечали перенесенные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

В 15 % наблюдений настоящая беременность протекала без осложнений, в 20 % беременность была отягощена только патологической прибавкой массы тела.

Лишь у 31 (70,5 %) из 44 пациенток проведено микробиологическое исследование содержимого цервикального канала (рис. 3), по результатам которого в 29 наблюдениях (93,5 %) был обнаружен микробио-

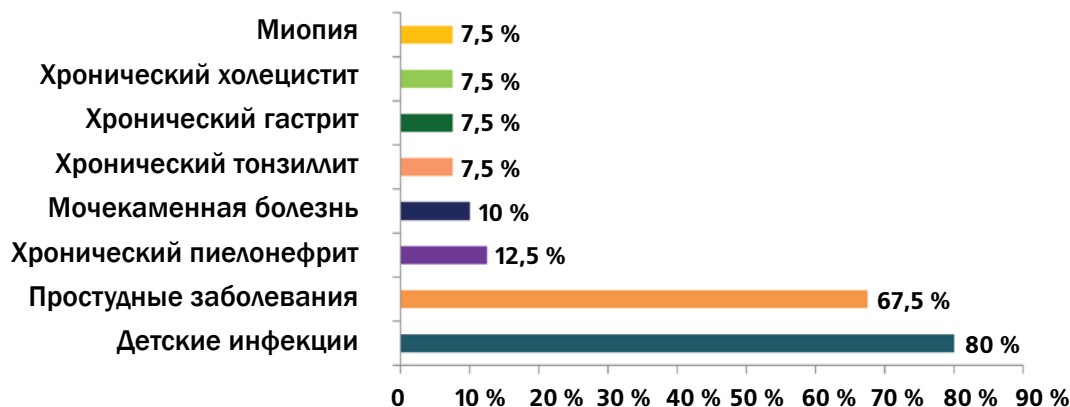


Рисунок 1. Распределение соматических заболеваний по частоте встречаемости у обследованных пациенток.

Figure 1. The occurrence rate of somatic diseases in the examined patients.



Рисунок 2. Особенности течения настоящей беременности.

Figure 2. Characteristics of the current pregnancy.

логически значимый рост ($\text{КОЕ} = 10^4$ и более) представителей условно-патогенной микрофлоры: в 48,4 % – *Enterococcus faecalis*, в 22,6 % – *Escherichia coli*, в 32,2 % – *Staphylococcus coagulase negative*, в 22,6 % – *Streptococcus agalactiae*, у 2 пациенток – *Proteus mirabilis*, у одной – *Enterobacter cloacae* и у одной – *Klebsiella pneumoniae*. У 2 пациенток по данным бактериологического исследования мазка из цервикального канала роста микрофлоры не обнаружено.

В 67,5 % наблюдений произошли своевременные роды (в сроки 37–41 нед), из них в 38–39 нед – в 7,5 %, в 39–40 нед – в 27,5 %, в 40–41 нед – в 32,5 %. Только

у 2 пациенток произошли преждевременные роды: у одной на сроке 28–29 нед и у другой – на 34–35 нед беременности. У 27,5 % пациенток произошли запоздалые роды на сроке более 41 нед (рис. 4).

Для 100 % пациенток был выработан консервативный план ведения родов. У 70 % пациенток роды закончились оперативно, из них 67,5 % родоразрешены посредством кесарева сечения. В качестве показаний к последнему можно выделить: развитие аномалий родовой деятельности (первичной и вторичной слабости родовых сил) у пациенток с хронической гипоксией плода, в том числе с отсутствием эффекта от медика-

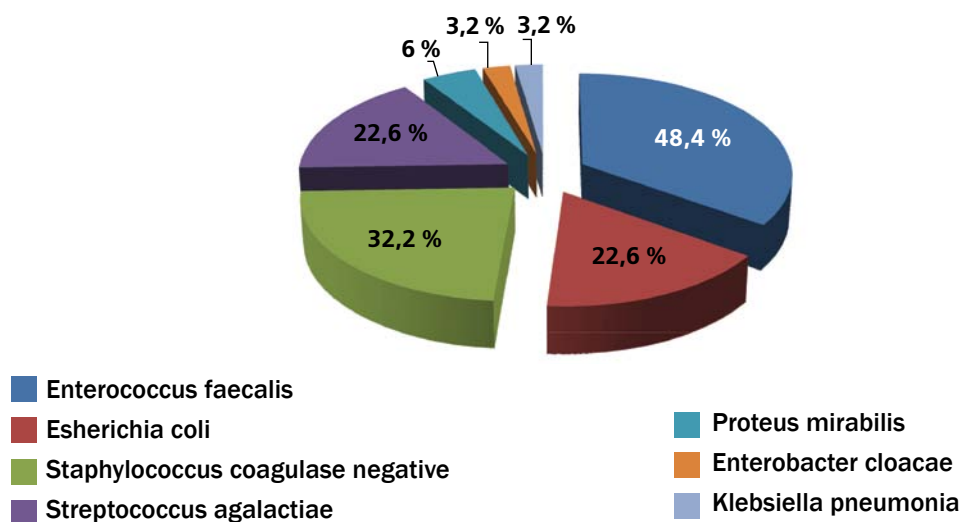


Рисунок 3. Результаты микробиологического исследования мазков из цервикального канала.

Figure 3. Bacterial species of the microflora from the cervical canal.

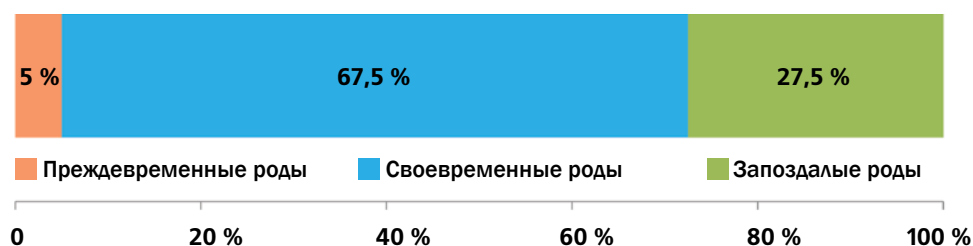


Рисунок 4. Сроки родоразрешения обследованных пациенток.

Figure 4. Timing of delivery in the examined patients.

ментозной коррекции; нарастание тяжести внутриутробной гипоксии в родах, а также развитие острой гипоксии плода; клинически узкий таз; 2,5 % родоразрешены посредством наложения полостных акушерских щипцов вследствие возникновения острой гипоксии плода в конце второго периода родов. У 30 % пациенток состоялись роды через естественные родовые пути.

У 55 % пациенток диагностировано преждевременное излитие околоплодных вод, из них 42,5 % – пациентки с микробиологически значимым ростом условно-патогенной микрофлоры по данным бактериологического исследования мазков из цервикального канала! В 20 % наблюдениях в качестве индукции родов использовалась амниотомия (показания – тенденция к перенашиванию беременности, хроническая гипоксия плода). В 25 % в родах диагностирована первичная или вторичная слабость родовой деятельности, в 15 % ей предшествовало преждевременное излитие околоплодных вод, а в 10% – амниотомия. В 12,5 % проводилась родоактивация или родостимуляция окситоцином (в 2,5 % отмечалось отсутствие эффекта). В 17,5 % наблюдений безводный промежу-

ток составил более 12 ч. У 1 пациентки отмечалась гипертермия в родах (свыше 37,5 °C), у 1 повторнородящей пациентки имели место быстрые роды (3 ч 40 мин). У 42,5 % пациенток была диагностирована хроническая гипоксия плода, у 12,5 % – острая гипоксия плода в родах. В 45 % наблюдений внутриутробная гипоксия не была диагностирована антенатально, а мекониальную окраску имели только задние околоплодные воды. В 22,5 % наблюдений околоплодные воды носили характер густомекониальных, а пуповина, кожа плода и плодные оболочки были прокрашены меконием, что явилось свидетельством длительного нахождения плода в условиях гипоксии. Спектр осложнений в родах представлен на рисунке 5.

Медикаментозное обезболивание в родах путем применения транквилизаторов и опиоидных анальгетиков (промедол) не применяли. У 27 (67,5 %) пациенток проводили обезболивание родов посредством эпидуральной анальгезии; из них у 10 (25 %) роды закончились через естественные родовые пути, у 16 (40 %) завершились посредством кесарева сечения с конверсией эпидуральной анальгезии в спинномозговую и у одной (2,5 %) – посредством наложения полостных

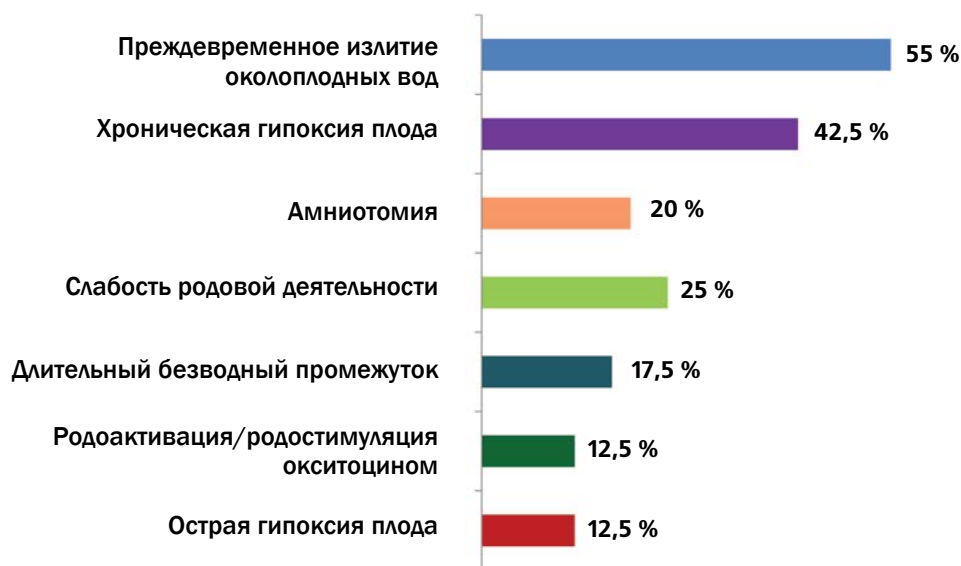


Рисунок 5. Структура осложнений в родах.

Figure 5. Complications of the labor and delivery.

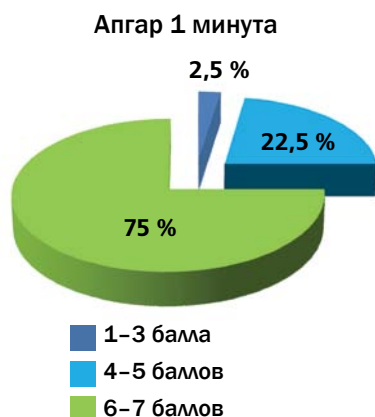


Рисунок 6. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, 1 минута.

Figure 6. Assessment of the newborns by the Apgar score, 1 minute.

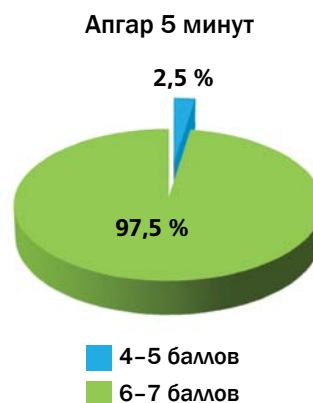


Рисунок 7. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, 5 минут.

Figure 7. Assessment of the newborns by the Apgar score, 5 minutes.

акушерских щипцов во втором периоде родов по причине развития острой гипоксии плода. В 9 наблюдениях нейроаксиальное обезболивание проводили на фоне хронической гипоксии плода (околоплодные воды носили характер мекониальных прозрачных, что соответствует степени А по классификации Савельевой Г.М., Шалиной Р.И., Сичинава Л.И., 1998), из них у 2 пациенток роды закончились через естественные родовые пути, а у 7 – посредством кесарева сечения по причине нарастания тяжести гипоксии плода в родах. В остальных 18 наблюдениях на момент обезболивания родов околоплодные воды были светлыми. У 8 из них околоплодные воды приобрели мекониальный характер после проведения обезболивания, что сочеталось с подозрительным или патологическим типом показате-

лей кардиотокографии. Еще у 10 пациенток, обезболенных посредством эпидуральной анальгезии, мекониально окрашенными были задние околоплодные воды.

Достоверных различий между количеством родившихся мальчиков (55 %) и девочек (45 %) не выявлено. Средняя масса тела детей, родившихся в сроки 38 нед и более, составила $3633,4 \pm 367,7$ г (от 2770 до 4890 г), средний рост – $52,5 \pm 1,7$ см (от 48 до 56 см). Масса тела и рост ребенка, родившегося на сроке 28–29 нед, составили соответственно 1400 г и 39 см. Масса тела и рост ребенка, родившегося на сроке 34–35 нед, составили соответственно 2240 г и 46 см. Согласно критериям оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте (**рис. 6**), 2,5 % детей родились в состоянии тяжелой гипоксии (1–3 балла), 22,5 % – в



Рисунок 8. Структура осложнений раннего неонатального периода.

Figure 8. Complications of the early neonatal period.

гипоксии средней тяжести (4–5 баллов), а 75 % – в состоянии легкой гипоксии (6–7 баллов). На 5-й минуте (рис. 7) соотношение детей, родившихся в состоянии среднетяжелой и легкой гипоксии, составило 2,5 и 97,5 %, соответственно.

Абсолютно все дети после рождения (100 %) находились на ИВЛ, среднее время которой составило $23,11 \pm 9$ ч (от 9 до 47 ч). Структура осложнений раннего неонатального периода представлена следующими заболеваниями: синдром церебральной депрессии – 95 %, аспирационная пневмония – 72,5 %, асфиксия новорожденных – 22,5 %, кефалогематомы костей черепа – 10 %, постгипоксическая кардиомиопатия – 5 %, синдром дыхательных расстройств – 5 %, синдром внутриутробного инфицирования – 5 %, крупновесные дети – 25 % (рис. 8). В единичных наблюдениях диагностированы кровоотечение, гипертрофическая кардиопатия, диабетическая фетопатия, антенатальные судороги, кровоизлияние в кожу, порок развития грудного позвонка, очень низкая масса тела, маловесный ребенок к данному гестационному сроку. Из отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильного дома на второй этап выхаживания переведены 100 % детей: 12,5 % – на 1-е сутки, 60 % – на 2-е сутки, 20 % – на 3-и и по 2,5 % – на 4-е и 5-е сутки. Практически все новорожденные переведены в детский боксированный корпус ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Один ребенок переведен в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» и еще один – в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 имени Н.Ф. Филатова ДЗМ».

Заключение / Conclusion

К факторам, не оказывающим влияние или оказывающим незначительное влияние на риск меконияльной аспирации, по данным настоящего исследования можно отнести:

- возрастной аспект – практически все пациентки (92,5 %) находились в среднем репродуктивном возрасте;
- особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза – 50 % пациенток отрицали наличие соматических заболеваний, 70 % – гинекологических, а 80 % отрицали в анамнезе наличие акушерских осложнений; спектр выявленных перенесенных заболеваний оказался достаточно широким для выделения каких-либо патогномоничных факторов;
- паритет беременности и родов – 62,5 % пациенток были первобеременными и 82,5 % – первородящими;
- количество, положение и предлежание плодов – у всех пациенток (100 %) беременность была одноплодной, а роды – в головном предлежании;
- преждевременные роды встречались всего в 2 наблюдениях из 44, осложнившихся неонатальной аспирацией мекония.

К основным факторам риска рождения детей с меконияльной аспирацией, выявленным в настоящем наблюдении, можно отнести:

- осложненное течение беременности – выявлено у 85 % пациенток, а именно, угроза прерывания, анемия, плацентарная недостаточность и перенесенные во время беременности инфекционно-воспалительные заболевания;
- микробиологически значимый рост условно-патогенной микрофлоры – выявлен в подавляющем большинстве наблюдений (93,5 %) по результатам исследования мазков из цервикального канала;
- тенденцию к крупным размерам плода – дети массой более 4 кг встречались в 25 % наблюдений, более 3,5 кг – в 35 %, в то время как лишь в одном наблюдении родился маловесный ребенок;
- своевременные (67,5 %) и запоздалые (27,5 %) роды, когда регистрируется достаточная зрелость нервной системы, в том числе подкорковых центров, ответственных за совершение дыхательных движений в условиях гипоксии;
- осложненное течение родового процесса – высокая частота (55 %) преждевременного излития околоплодных вод, отсутствие спонтанного развития родовой деятельности при тенденции к перенашиванию беременности, что создавало необходимость приступить к преиндукции, а затем и индукции родов, развитие слабости родовой деятельности, что провоцировало затягивание процесса родов и нарастание безводного промежутка;
- изолированное использование нейроаксиальных методов обезболивания родов (эпидуральной анальгезии) может рассматриваться в качестве фактора, способствующего снижению интенсивности маточно-плацентарной перфузии за счет локального увеличения объема сосудистого русла с депонированием крови и некоторым снижением артериального и венозного давления, что приводит к развитию гипоксии плода при изначально сниженных его компенсаторно-приспособительных возможностях либо к усугублению уже существовавшей гипоксии.

Для профилактики развития меконияльной аспирации необходимо своевременно и комплексно диагностировать наличие гипоксии плода и степень ее тяжести с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования – динамического кардиотокографического контроля, амниоскопии, выполнения пробы Залинга и пробы с определением лактата в родах. Следует дифференцированно решать вопрос о возможности и допустимых сроках пролонгирования беременности в каждом конкретном наблюдении, выборе оптимальных методов преиндукции и индукции родов в зависимости от исходного состояния

плода, а также необходимости быстрого и бережного родоразрешения. При возникновении осложнений в родах или аномалий родовой деятельности у пациенток с хронической гипоксией плода целесообразно не приступать к их коррекции, что приведет к пролонгированию родового процесса, а пересмотреть акушерскую тактику в пользу срочной операции кесарева сечения. При обнаружении признаков внутриутробной гипоксии роды необходимо вести с применением седативных препаратов и транквилизаторов (при необходимости – опиоидных анальгетиков), которые

позволят избежать или отсрочить активацию дыхательного центра продолговатого мозга, в результате чего плод антенатально совершает дыхательные движения (типа Гаспинг), приводящие к аспирации мекониальных околоплодных вод. Дифференцированный подход к ведению беременности, а также персонифицированный подход к ведению родов и перманентный контроль состояния плода позволит улучшить перинатальные показатели и приведет к снижению перинатальных потерь и перинатальной заболеваемости.

Литература:

1. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М.: Росстат, 2017. 170 с.
2. Haliti A., Mustafa L., Bexheti S. et al. In vitro action of meconium on bronchomotor tonus of newborns with meconium aspiration syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6b(6): 992–6.
3. Бондарева В.В., Горелик К.Д. Мекониальная аспирация, этиология, патофизиологические механизмы, оказание помощи на догоспитальном и госпитальном этапе. Конференция, посвященная памяти профессора Э.К. Цыбулькина: «Э.К. Цыбулькин и развитие неотложной помощи детям». Часть 1. СПб., 2004. 28–32. Режим доступа: http://www.airspb.ru/c_tez_9.shtml. [Дата доступа 14.10.2018].
4. Буштырева И.О., Чернавский В.В., Колганова А.А. Синдром аспирации мекония. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(6):378–83.
5. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина, 1985. 441 с.
6. Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А. и др. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы. *Акушерство и гинекология*. 2005;(3):3–7.
7. Сидорова И.С., Эдокова А.Б., Макаров И.О. и др. О риске развития аспирационного синдрома у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;(3):13–6.
8. Polnaszek B.E., Raghuraman N., Lopez J.D. et al. Neonatal morbidity in the offspring of obese women without hypertension or diabetes. *Obstet Gynecol*. 2018; Aug 17. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002775. PMID: 30130347. [Epub ahead of print].
9. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие: в 2 т. Т. 1: 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.
10. Виноградова И.В., Никифорова Г.И. Применение Сурфактанта БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011;(4):15–9.
11. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 21 апреля 2010 г. № 15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» для использования в работе лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь новорожденным. Режим доступа: <http://www.zaki.ru/pagesnew.php?id=71747>. [Дата доступа 14.10.2018].
12. Bandiya P., Nangia S., Saili A. Surfactant lung lavage vs. standard care in the treatment of meconium aspiration syndrome – a randomized trial. *J Trop Pediatr*. 2018; Jun 6. DOI: 10.1093/tropej/fmy024. PMID: 29878264. [Epub ahead of print].
13. Gandhi C.K. Management of meconium-stained newborns in the delivery room. *Neonatal Netw*. 2018;37(3):141–8.
14. Kabbur P.M., Herson V.C., Zaremba S. et al. Have the Year 2000 Neonatal Resuscitation Program guidelines changed the delivery room management or outcome of meconium-stained infants? *J Perinatol*. 2005;25:694–7.
15. Vain N.E., Szyld E.G., Prudent L.M. et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of the meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:597–602.
16. Xu H., Hofmeyr J., Roy C. et al. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomized controlled trials. *BJOG*. 2007;114:383–90.
17. Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О. и др. Ведение беременности и родов высокого риска. М.: МИА, 2004. 400 с.
18. Fraser W.D., Hofmeyr J., Lede R. et al. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353:909–17.
19. Wiswell T.E., Gannon C.M., Jacob J. et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics*. 2000;105:1–7.
20. Yoder B.A., Kirsch E.A., Barth W.H. et al. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 2002;99:731–9.

References:

1. Public health in Russia 2017. Statistical book. [Zdravoohranenie v Rossii 2017. Statisticheskij sbornik]. Moskva: Rosstat, 2017. 170 s (in Russ.).
2. Haliti A., Mustafa L., Bexheti S. et al. In vitro action of meconium on bronchomotor tonus of newborns with meconium aspiration syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6b(6):992–6.
3. Bondareva V.V., Gorelik K.D. Meconial aspiration, etiology, pathophysiological mechanisms, assistance at prehospital and hospital stages. [Mekonial'naya aspiraciya, etiologiya, patofiziologicheskie mekhanizmy, okazanie pomoshchi na dogospital'nom i gospi'tal'nom etape]. Konferenciya, posvyashchennaya pamyati professora E.K. Cybul'kina: «E.K. Cybul'kin i razvitiye neotlozhnoj pomoshchi detyam». Chast' 1. SPb., 2004. 28–32 (In Russ.). Available at: http://www.airspb.ru/c_tez_9.shtml. [Accessed: 14.10.2018].
4. Bushtyryeva I.O., Chernavskiy V.V., Kolganova A.A. Syndrome of meconium aspiration. [Sindrom aspiracii mekoniiya]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2010;6(6):378–83 (in Russ.).
5. Mazurin A.V., Vorontsov I.M. Propaedeutics of childhood diseases. [Propedevtika detskikh boleznej]. Moskva: Medicina, 1985. 441 s (in Russ.).
6. Saveleva G.M., Kurtser M.A., Klimenko P.A. et al. Intranatal protection of fetal health. [Intranatal'naya ohrana zdorov'ya ploda. Dostizheniya i perspektivy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005;(3):3–7 (in Russ.).
7. Sidorova I.S., Edokova A.B., Makarov I.O. et al. About the risk of aspiration syndrome developing in newborns. [O riske razvitiya aspiracionnogo sindroma u novorozhdennyh]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2000;(3):13–6 (in Russ.).
8. Polnaszek B.E., Raghuraman N., Lopez J.D. et al. Neonatal morbidity in the offspring of obese women without hypertension or diabetes. *Obstet Gynecol*. 2018; Aug 17. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002775. PMID: 30130347. [Epub ahead of print].
9. Shabalov N.P. Neonatology. Textbook: in 2 vol. Vol. 1: 3rd ed., cor. and add. [Uchebnoe posobie: v 2 t. T. 1: 3-e izd., ispr. i dop.]. Moskva: MEDpress-inform, 2004. 608 s (in Russ.).
10. Vinogradova I.V., Nikiforova G.I. Application of Surfactant BL in newborns with meconium aspiration syndrome. [Primenenie Surfaktanta BL u novorozhdennyh s sindromom aspiracii mekoniiya]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011;(4):15–9 (in Russ.).

11. Methodical letter of Health Ministry and Social Development of Russian Federation from April 21, 2010 No. 15-4/10/2-3204 «Primary and resuscitative care for newborn children» for use in medical and preventive institutions providing medical care to newborns. [Metodicheskoe pis'mo Minzdravsovcrazvitiya RF ot 21 aprelya 2010 g. № 15-4/10/2-3204 «Pervichnaya i reanimacionnaya pomoshch' novorozhdennym detyam» dlya ispol'zovaniya v rabote lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij, okazyvayushchih medicinskuyu pomoshch' novorozhdennym] (in Russ.). Available at: <http://www.zaki.ru/pagesnew.php?id=71747>. [Accessed: 14.10.2018].
12. Bandiya P., Nangia S., Saili A. Surfactant lung lavage vs. standard care in the treatment of meconium aspiration syndrome – a randomized trial. *J Trop Pediatr.* 2018; Jun 6. DOI: 10.1093/tropej/fmy024. PMID: 29878264. [Epub ahead of print].
13. Gandhi C.K. Management of meconium-stained newborns in the delivery room. *Neonatal Netw.* 2018;37(3):141–8.
14. Kabbur P.M., Herson V.C., Zaremba S. et al. Have the Year 2000 Neonatal Resuscitation Program guidelines changed the delivery room management or outcome of meconium-stained infants? *J Perinatol.* 2005;25:694–7.
15. Vain N.E., Szyld E.G., Prudent L.M. et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of the meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364:597–602.
16. Xu H., Hofmeyr J., Roy C. et al. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomized controlled trials. *BJOG.* 2007;114:383–90.
17. Abramchenko V.V., Kiselev A.G., Orlova O.O. et al. Management of pregnancy and childbirth of high risk. [Vedenie beremennosti i rodov vysokogo riska]. Moskva: MIA, 2004. 400 s (in Russ.).
18. Fraser W.D., Hofmeyr J., Lede R. et al. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:909–17.
19. Wiswell T.E., Gannon C.M., Jacob J. et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics.* 2000;105:1–7.
20. Yoder B.A., Kirsch E.A., Barth W.H. et al. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;99:731–9.

Сведения об авторах:

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Игнатко Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Белоусова Вера Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Пицхелаури Елена Германовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

Карданова Мадина Аслановна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Спиридонова Наталья Владимировна – зав. отделением реанимации новорожденных родильного дома при ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Тел.: +7(499)7823064. E-mail: gkb-yudina@zdrav.mos.ru.

About the authors:

Irina M. Bogomazova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Irina V. Ignatko – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Vera S. Belousova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Elena V. Timokhina – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Elena G. Pitskhelauri – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

Madina A. Kardanova – PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Natalia V. Spiridonova – Head of Neonatal Intensive Care Unit, Maternity Hospital, CCH n.a S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department. Tel.: +7(499)7823064. E-mail: gkb-yudina@zdrav.mos.ru.

The relationships between pregnancy-associated protein A levels, placental localization and fetal birth weight

Aşkin E. Güler¹, Melahat Atasever², Ulaş Fidan³,
Erhan Artürk⁴, Mehmet F. Kinci³, Serkan Bodur³

¹ Lokman Hospital, Fethiye, Turkey;

² Giresun University, Giresun, Turkey;

³ University of Health Sciences; Keçiören-Ankara, 06010 Turkey;

⁴ Hospital Gynecology and Obstetrics, Sisli, İstanbul, Turkey

Corresponding author: Serkan Bodur, e-mail: drserkanbodur@gmail.com

Abstract

Aim. This study was designed to determine the relationship between pregnancy-associated protein A (PAPP-A), placenta localization and fetal birth weight (FBW). **Materials and methods.** First trimester PAPP-A levels, second trimester placental localization and birth weights of 1145 infants were obtained through a retrospective review of the patient follow up charts in Korum Hospital. Serum PAPP-A levels were recorded as the multiple of median (MoM) values, the FBW values of infants were recorded in grams, and the placental localization was recorded under seven different pre-defined categories: 1. placenta anterior; 2. placenta posterior; 3. placenta fundal; 4. placenta fundal-anterior; 5. placenta fundal-posterior; 6. placenta lateral-right; 7. placenta lateral-left. The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). **Results.** There was no significant difference between the FBW and PAPP-A levels. The comparison of seven placental localizations shows that the anterior and posterior localizations have an impact on FBW of the infants. **Conclusion.** The FBW was highest in the cases where the placenta was located in the corpus uteri. We believe this finding is consistent with the fact that the corpus uteri receives the largest blood supply.

Key words: fetal birth weight, placental localization, pregnancy-associated protein A

Received: 27.08.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 25.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Güler A.E., Atasever M., Fidan U., Artürk E., Kinci M.F., Bodur S. The relationships between pregnancy-associated protein A levels, placental localization and fetal birth weight. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):15–20. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.015-020.

Взаимосвязь между содержанием ассоциированного с беременностью протеина А, локализацией плаценты и весом плода при рождении

Гюлер А.Е.¹, Атасеввер М.², Фидан У.³, Артюрк Е.⁴, Кинчи М.Ф.³, Бодур С.³

¹ Госпиталь Локман, Фетхие, Турция;

² Гиресунский университет, Гиресун, Турция;

³ Университет медицинских наук; Турция 06010, Кечиорен-Анкара;

⁴ Госпиталь гинекологии и акушерства, Шишли, Стамбул, Турция

Для корреспонденции: Серкан Бодур, e-mail: drserkanbodur@gmail.com

Резюме

Цель исследования: выяснить взаимосвязь между ассоциированным с беременностью протеином А (PAPP-A), локализацией плаценты и весом плода при рождении. **Материалы и методы.** Значения PAPP-A в I триместре, локализацию плаценты во II триместре и вес 1145 младенцев при рождении определяли посредством ретроспективного анализа карт наблюдения пациенток в госпитале Кору (Анкара). Уровень PAPP-A в сыворотке рассчитывали как кратное медианы (коэффициент, показывающий степень отклонения значения показателя от среднего значения), вес плода измеряли в граммах, а локализацию плаценты определяли по 7 градациям: 1. плацента по передней стенке матки; 2. плацента по задней стенке; 3. плацента в дне матки; 4. плацента в нижнем переднем положении; 5. плацента в нижнем заднем положении; 6. плацента в правом боковом положении; 7. плацента в левом боковом положении. Данные были проанализированы с использованием программы Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). **Результаты.** Достоверных различий между значениями PAPP-A и весом плода при рождении выявлено не было. Сравнение 7 локализаций плаценты показало, что передняя и задняя локализация оказывают влияние на вес младенцев при рождении. **Заключение.** Установлено, что вес плода при рождении является наиболее высоким, когда плацента расположена в теле матки. Несмотря на то, что объяснение этого наблюдения не входило в задачи нашего исследования, мы полагаем, что данный результат отражает обильное кровоснабжение тела матки.

Ключевые слова: вес плода при рождении, локализация плаценты, ассоциированный с беременностью протеин А

Статья поступила: 27.08.2018; в доработанном виде: 23.11.2018; принята к печати: 25.12.2018.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Гюлер А.Е., Атасеввер М., Фидан У., Артюрк Е., Кинси М.Ф., Бодур С. Взаимосвязь между содержанием ассоциированного с беременностью протеина А, локализацией плаценты и весом плода при рождении. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):15–20 (in Engl.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.015-020.

Introduction / Введение

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and placental localization have been shown to accompany many physiological and pathophysiological processes and play a critical role in fetal growth and development [1]. PAPP-A is one of the unique pregnancy proteins produced by the decidua and placenta; it is secreted into the maternal bloodstream and speeds up the fetal

development by degrading the insulin like growth factor binding protein-4 through protease activity and by increasing local insulin like growth factor levels, which plays an important role in the fetal development by controlling glucose and amino acid uptake in trophoblast cells [2–5].

The placenta is a temporary structure that provides basic interactions between the mother and the fetus.

Implantation of the placenta occurs mainly on either anterior or posterior walls of the corpus uteri, where blood levels are known to be highest. According to the trophotropism theory, regardless of blastocyst implantation site in the uterine cavity on the tenth day of fertilization, the final localization of the placenta can be accurately determined at the end of the second trimester due to the development of the lower uterine segment [6]. Placenta, placental localization and its interactions with surrounding structures are all determined and evaluated meticulously during antenatal ultrasonographic examinations. Since the blood supply throughout the uterus is site specific, the placenta localization might play a crucial role in fetal development by influencing fetal physiology and pathophysiology [7, 8].

Although very low levels of PAPP-A and abnormal placental localizations have been linked to various risks for pregnancy and fetal development, no specific study ever examined the impact of these factors on fetal birth weight (FBW). In this regard, the present study was designed to evaluate the possible effects and relations between serum PAPP-A levels, placental localization and FBW in nulliparous risk-free pregnant women.

Materials and methods / Материалы и методы

The pregnancy follow up charts of nulliparous women, who gave term birth in Sincan Koru Hospital and Ankara Koru Hospital between November, 2012 and December, 2015 were retrospectively evaluated. Only low risk singleton pregnancies of women between 25 and 35 years of age with no identified maternal problems, such as hypertension, diabetes/gestational diabetes, smoking or alcohol consumption were selected for the study. Pregnancies with intrauterine growth restriction, congenital chromosome anomalies, amniotic fluid

pathologies such as oligo-polyhydramnios, and placental insertion anomalies such as placenta accrete, placenta previa and births with less than a 2500 gram birth weight were excluded from the study.

PAPP-A levels in maternal serum were measured using chemiluminescent Siemens kits and an Immulite 2000 Xpi analyzer. These measurements were converted to the multiple of median (MoM) data using the PRISCA software. Ultrasonographic examinations were carried out by using a 5 MHz sector ultrasound probes (Voluson 730 pro/expert, General Electric Medical System). Second trimester records were evaluated and placental localizations were classified under one of the seven pre-defined localizations (**Image 1**) at the uterus as anterior wall, posterior wall, lateral (right or left), and fundus uteri (fundal anterior or fundal posterior). The PAPP-A values were categorized under four different quantile ranges: (0–1 MoM, 1.1–2 MoM, 2.1–3 MoM and > 3 MoM).

The collected data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Data distribution was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. The significance of the differences between PAPP-A levels and FBW was determined through two-group comparisons. The Kruskal–Wallis test was used in the cases where the data did not follow normal distributions and were, therefore, divided into more than two sub-groups. For two-group comparisons, the Mann–Whitney U test with the Bonferroni correction was used. P values below 0.05 were accepted as significant.

Results / Результаты

The mean age of the 1145 pregnant women under study was 28.9 ± 4.3 years, the mean PAPP-A level was 2.66 ± 1.3 MoM and the mean fetal weight at the time of birth was 3303.6 ± 395.6 grams. The sex ratio among the newborns was 54 % male ($n = 618$) and 46 % female ($n = 527$). The anterior and posterior uterine wall located placentas were diagnosed in 224 (19.6 %) and in 315 (27.5 %) of the cases, respectively, while 246 (21.5 %) and 360 (31.4 %) of the placentas were located on the fundal and lateral part of the uterus (**Image 1**).

The means of maternal age, PAPP-A levels and FBWs in relation to placental localization are shown in **Table 1**. The distribution of maternal ages and fetal weights in relation to four PAPP-A quantiles (0–1 MoM in Group 1, 1.1–2 MoM in Group 2, 2.1–3 MoM in Group 3 and > 3 MoM in Group 4) is shown in **Table 2**. No significant difference was found between the four PAPP-A subgroups with respect to FBW (Kruskal–Wallis, $p = 0.43$). However, a significant difference was found between the placental localization groups with respect to both PAPP-A levels (Kruskal–Wallis, $p < 0.01$) and FBWs (Kruskal–Wallis, $p < 0.01$). Within these groups, significant differences in FBWs were found between the placenta anterior, placenta left anterior and placenta posterior groups (**Table 3**).

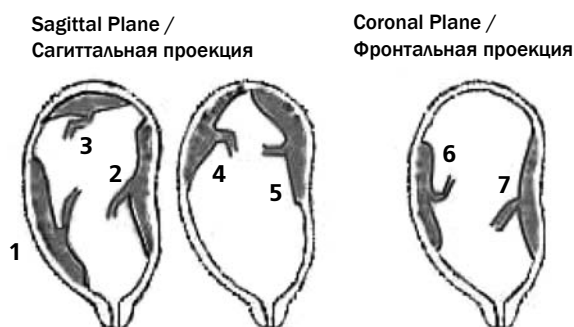


Image 1. Schematization of placental localizations: 1 – placenta anterior; 2 – placenta posterior; 3 – placenta fundal; 4 – placenta fundal-anterior; 5 – placenta fundal-posterior; 6 – placenta lateral-right; 7 – placenta lateral-left.

Рисунок 1. Схема локализаций плаценты: 1. плацента на передней стенке матки; 2. плацента на задней стенке; 3. плацента в дне матки; 4. плацента в нижнем переднем положении; 5. плацента в нижнем заднем положении; 6. плацента в правом боковом положении; 7. плацента в левом боковом положении.

The relationships between pregnancy-associated protein A levels, placental localization and fetal birth weight

Table 1. Distribution of maternal age, PAPP-A levels and newborn weights with respect to placental localizations.

Таблица 1. Возраст матери, значения PAPP-A и вес новорожденных при различных локализациях плаценты.

Parameters / Параметры	Anterior / Передняя стенка (n = 224)	Posterior / Задняя стенка (n = 315)	Fundal / Дно матки (n = 171)	Fundal- anterior / Нижняя пере- дняя стенка (n = 31)	Fundal- posterior / Нижняя задняя стенка (n = 44)	Lateral-right / Боковая правая стенка (n = 214)	Lateral-left / Боковая левая стенка (n = 146)
Maternal age / Возраст матери	30,0 ± 0,75	34,35 ± 2,64	22,6 ± 1,7	21,6 ± 2,5	25,16 ± 0,37	26,6 ± 0,59	28,4 ± 0,48
PAPP-A	2,87 ± 1,29	2,21 ± 1,39	2,77 ± 1,26	2,88 ± 1,3	2,71 ± 1,2	2,84 ± 1,22	2,84 ± 1,23
Newborn weight / Вес младенца	3435,0 ± 403,2	3327,9 ± 377,9	3186 ± 426	3053,5 ± 158,5	3418,8 ± 388,18	3285,2 ± 382,9	3232,67 ± 361,46

Note: PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A.

Примечание: PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин A.

Table 2. Distribution of maternal age and newborn weights with respect to PAPP-A levels.

Таблица 2. Соотношения между возрастом матери, весом новорожденного и значениями PAPP-A.

Parameters / Параметры	PAPP-A			
	0–1 MoM (n = 67)	1,1–2 MoM (n = 241)	2,1–3 MoM (n = 444)	> 3 MoM (n = 392)
Maternal age / Возраст матери	36,7 ± 4,0	28,7 ± 4,43	28,6 ± 3,8	28,1 ± 3,4
Newborn weight / Вес младенца	3364,0 ± 350,2	3296,0 ± 410,6	3306 ± 400	3295,4 ± 389,1

Note: PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A.

Примечание: PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин A плазмы.

Table 3. Groups of comparison where significant differences by the Mann–Whitney U–test with the Bonferroni correction were found.

Таблица 3. Группы сравнения, между которыми выявлены статистически достоверные различия по U–тесту Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Compared groups / Группы сравнения	p (0,00238)
Anterior placenta vs. fundal placenta / Плацента на передней стенке vs. плацента в дне матки	< 0,001
Anterior placenta vs. lateral-right placenta / Плацента на передней стенке vs. плацента в правом боковом положении	< 0,001
Anterior placenta vs. lateral-left placenta / Плацента на передней стенке vs. плацента в левом боковом положении	< 0,001
Posterior placenta vs. lateral-left placenta / Плацента на задней стенке vs. плацента в левом боковом положении	< 0,001
Posterior placenta vs. lateral-right placenta / Плацента на задней стенке vs. плацента в правом боковом положении	< 0,001
Posterior placenta vs. fundal anterior placenta / Плацента на задней стенке vs. плацента в нижнем переднем положении	0,001
Posterior placenta vs. fundal placenta / Плацента на задней стенке vs. плацента в дне матки	< 0,001
Fundal anterior placenta vs. lateral-right placenta / Плацента в нижнем переднем положении vs. плацента в правом боковом положении	< 0,001
Fundal posterior placenta vs. lateral-right placenta / Плацента в нижнем заднем положении vs. плацента в правом боковом положении	< 0,001
Lateral-right placenta vs. lateral-left placenta / Плацента в правом боковом положении vs. плацента в левом боковом положении	< 0,001

Discussion / Обсуждение

This study evaluates the effects of PAPP-A levels and placenta localizations on fetal weight of newborn babies. According to our findings, there was no correlation

between PAPP-A levels and fetal weight; however, FBW was consistently tending to be higher when the placenta was located on the anterior and posterior uterine walls. Recently, S. Canini et al. evaluated the relationship

between PAPP-A levels and FBW by comparing 149 control subjects and found PAPP-A levels to be significantly lower among small for gestational age (SGA) newborns and significantly higher among large for gestational age (LGA) newborns [9]. As the present study was designed to identify the effect of placentation on fetal growth, the fetuses affected by obstetric complications were all excluded from the study. That is why, correlations between PAPP-A levels and SGA/LGA fetuses could not be confirmed in our study. In another study, the first trimester PAPP-A and beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG) levels had a positive correlation with fetal growth parameters like the femur length and the abdominal circumference; however, no relationship between fetal weight and PAPP-A levels were tested there [10]. Here in the current study, we found no significant correlations between the first trimester PAPP-A levels and the fetal weight.

From another standpoint, K. Devarajan et al. reported no significant correlations between the placenta location and fetal weight by categorizing the placental locations under three different sites [11]. They found that the fetal weight was not significantly higher for placenta anterior, placenta posterior or placenta fundal anterior localizations. Based on our data, we believe that having only three categories may be masking some less obvious relationship between the placenta localization and the fetal growth rate. In our study, we had 7 placental localization subgroups, which helped identify the significant effect of localization on fetal weight. Probably, this specific subdivision reflected the differences in placental blood supply in these specific locations. On the other hand, identifying the placental localizations under similar terms like placenta anterior, posterior and fundal, shouldn't be considered as the same entities when the issue evaluated under three or seven different placental localizations. However, these results would be different if the placental localizations were grouped more specifically, as in the current study.

Furthermore, we found it inappropriate to evaluate the nulliparous and multiparous women in the same setting, as the uterine vasculature is somewhat different between the primiparous and multiparous uterus. That factor may explain why the results of K. Devarajan et al. [11] did not corroborate with ours as they included all singleton gestations in their analyses without discriminating between primiparous and multiparous pregnancies, whereas we included primiparous cases only.

The number of studies on the relationship between PAPP-A levels and fetal weights in normal pregnancies is quite low. Reports on the effects of first trimester placenta hormones or placenta localizations on obstetric complications, such as preeclampsia, eclampsia, intrauterine growth restriction and gestational diabetes, are more common [12–15]. In the present study, only primiparous pregnancies with no obstetric problems were examined, and the data were collected retrospectively. According to the results, the fetal weight was significantly higher when the placenta was anteriorly or posteriorly localized, probably because these regions have the highest blood supply and are most appropriate for blastocyst implantation. This is a clinical conclusion supporting the trophoblast hypothesis [6].

Conclusion / Заключение

Placenta anterior and posterior localizations have an impact on fetal weight of newborns. The level of PAPP-A, which is secreted from the placenta during early pregnancy, cannot be used for reliable fetal weight predictions. Further studies on the relationship between the more sophisticated macroscopic and microscopic characteristics of the placenta and the newborn weight could bring more specific scientific results in the future. And also, clinical studies on specific effects of placenta-related molecules should take into account the role of placental localizations as it is demonstrated in this study.

References / Литература:

1. Fidan U., Ulubay M., Bodur S. et al. The effect of anatomical placental location on the third stage of labor. *Clinical Anatomy*. 2017;3(4):508–11.
2. Sun I.Y., Overgaard M.T., Oxvig C., Giudice L.C. Pregnancy associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5235–40.
3. Giudice L.C., Conover C.A., Bale L. et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2359–66.
4. Kniss D.A., Shubert P.J., Zimmerman P.D. et al. Insulin-like growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med*. 1994;39(4):249–56.
5. Çoskun B., Kokanali D., Çoskun B. et al. Association between second trimester maternal serum markers and birthweight. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17:S313.
6. Obstetrics: normal and problem pregnancies. Eds. S.G. Gabbe, J.R. Niebyl, J.L. Simpson. 5th edition. *Churchill Livingstone*, 2007. 1416 p.
7. Gonser M., Tillack N., Pfeiffer K.H., Mielke G. Placental location and incidence of preeclampsia. *Ultraschall Med*. 1996;17(5):236–8.
8. Newton E.R., Barass V., Cetrulo C.L. The epidemiology and clinical history of asymptomatic midtrimester placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(6):743–8.
9. Canini S., Prefumo F., Pastorino D. et al. Association between birth weight and first-trimester free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril*. 2008;89(1):174–8.
10. Leung T.Y., Chan L.W., Leung T.N. et al. First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(2):156–61.
11. Devarajan K., Kives S., Ray J.G. Placental location and newborn weight. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(4):325–9.
12. Torricelli M., Vannuccini S., Moncini I. et al. Anterior placental location influences onset and progress of labor and postpartum outcome. *Placenta*. 2015;36(4):463–6.
13. Osmundson S.S., Wong A.E., Gerber S.E. Second-trimester placental location and postpartum hemorrhage. *J Ultrasound Med*. 2013;32(4):631–6.
14. Magann E.F., Doherty D.A., Turner K. et al. Second trimester placental location as a predictor of an adverse pregnancy outcome. *J Perinatol*. 2007;27(1):9–14.
15. Kalem M.N., Yildirim S., Onaran Y. et al. Low birth weight and perinatal risk factors. *Yeni Tip Dergisi*. 2015;32:152–6.

About the authors:

Aşkin E. Güler – MD, Gynecology and Obstetrics Department, Lokman Hospital, Fethiye, Turkey.

Melahat Atasever – Associate Professor, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Giresun University, Giresun, Turkey. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-4719>.

Ulaş Fidan – Associate Professor, Gülhane Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7603-597X>.

Erhan Artürk – MD, Hospital Gynecology and Obstetrics, Sisli, İstanbul, Turkey.

Mehmet F. Kinci – MD, Gülhane Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences, Ankara, Turkey.

Serkan Bodur – MD, Associate Professor, Gülhane Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences. Address: 06010, Keçiören-Ankara, Turkey. E-mail: drserkanbodur@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4461-9174>. Scopus Author ID: 16743475900.

Сведения об авторах:

Гюлер Аскин Эврен – врач, отделение гинекологии и акушерства, Госпиталь Локман.

Атасеве Мелахат – доцент медицинского факультета, отделение акушерства и гинекологии Гиресунского университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8232-4719>.

Фидан Улаш – доцент медицинского факультета Гюльхане, отделение акушерства и гинекологии Университета медицинских наук. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7603-597X>.

Артюрк Эрхан – врач, Госпиталь гинекологии и акушерства.

Кинчи Мехмет Ферди – врач, медицинский факультет Гюльхане, отделение акушерства и гинекологии Университета медицинских наук.

Бодур Серкан – врач, доцент медицинского факультета Гюльхане, отделение акушерства и гинекологии Университета медицинских наук. Адрес: 06010, Кечиорен-Анкара, Турция. E-mail: drserkanbodur@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4461-9174>. Scopus Author ID: 16743475900.

Микрофлора мочевыводящих путей и кишечника у пациенток с хроническим эндометритом и его отсутствием

Е.Г. Кобаидзе

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Для контактов: Екатерина Глахоевна Кобаидзе, e-mail: eka7i@yahoo.com

Резюме

Воспаление считается типовым процессом, возникающим в ответ на повреждение, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хроническими воспалительными процессами, у которых фактор альтерации определяется с трудом. Необходимо углубленное исследование патогенетических факторов возникновения хронического эндометрита (ХЭ) в параллельном срезе с гинекологической и соматической патологией, с изучением функционального состояния других органов и систем. **Цель исследования:** анализ взаимосвязи микрофлоры мочевыводящих путей, кишечника и данных соматического анамнеза у больных ХЭ. **Материалы и методы.** Проведено исследование микрофлоры кишечника и мочевыводящих путей с использованием микроскопических, микробиологических и молекулярно-биологических методов. Для предупреждения ложноположительных результатов и минимизации возможной контаминации проб использовали собственную разработанную методику. **Результаты.** Исследование микробиоты кишечника в когорте относительно здоровых пациенток и больных ХЭ показало значительное изменение микрофлоры у пациенток с ХЭ. Выявлена взаимосвязь болезней верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, хронического холецистита, гастрита, функционального нарушения кишечника с нарушением микрофлоры нижних отделов кишечника, что, соответственно, приобретает важное значение в вопросах комплексной терапии. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализации комплекса фармакологических средств при лечении больных ХЭ, особенно у пациенток с нарушением фертильности. Стратегия лечения должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учетом сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, микробиом кишечника и мочевых путей, соматические патологии

Статья поступила: 15.11.2018; в доработанном виде: 06.12.2018; принята к печати: 28.12.2018.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Кобаидзе Е.Г. Микрофлора мочевыводящих путей и кишечника у пациенток с хроническим эндометритом и его отсутствием. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):21–29. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.021-029.

Microflora of the urinary tract and intestines in patients without and with chronic endometritis

Ekaterina G. Kobaidze

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Health Ministry of Russian Federation; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Corresponding author: Ekaterina G. Kobaidze, e-mail: eka7i@yahoo.com

Abstract

Inflammation is considered a typical response to tissue injury. At present, we see an increasing number of patients with chronic inflammation, where the damaging factor is unclear. Specifically, the pathogenetic factors of chronic endometritis (CE) need to be studied both in the gynecological and somatic aspects of the disease, including the functional state of other organs and systems. **Aim:** to analyse the microflora of the urinary tract and the intestines in patients with CE and various somatic conditions. **Materials and methods.** The intestinal and urinary tract microflora were assayed using microscopic, microbiological and molecular biological methods. To prevent false positive results and minimize sample contamination, we used our own modification. **Results.** The intestinal microbiota in patients with CE significantly differed from that in relatively healthy controls. We found a relationship between the abnormal colon microflora and the diseases of the upper and lower gastrointestinal tract, in particular, chronic cholecystitis, gastritis, and functional disorders of the intestine. These findings may become important for combined therapy. **Conclusion.** The results indicate the need to individualize the pharmacological therapeutic treatment of patients with CE, especially those with impaired fertility. The treatment strategy should be based on minimizing the adverse drug effects, and considering the concomitant diseases.

Key words: chronic endometritis, intestinal and urinary microbiomes, somatic diseases

Received: 15.11.2018; **in the revised form:** 06.12.2018; **accepted:** 28.12.2018.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation: Kobaidze E.G. Microflora of the urinary tract and intestines in patients without and with chronic endometritis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):21–29 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.021-029.

Введение / Introduction

И.И. Мечников (1964) писал о болезнях, связанных с кишечной микрофлорой [1]. Воспаление считается типовым процессом, возникающим в ответ на повреждение, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хроническими воспалительными процессами во всех странах мира. В медицине появилась необходимость активного исследования возможных взаимодействий различных представителей микрофлоры органов и систем человека и их роли в патогенезе хронического воспаления.

Среди разных факторов нарушения фертильности маточный фактор, в частности хронический эндометрит (ХЭ), остается одной из ведущих причин женского бесплодия. Единой тактики лечения больных ХЭ не существует; каждый исследователь вносит свою лепту в понимание лечебных аспектов данной патологии: исследуется использование антибиотиков, гормональных препаратов, физиотерапии, акупунктуры и йоги,

витамиотерапии и т. д., однако самой неоднозначной в лечении ХЭ является проблема идентификации, а потом элиминации инфекта. Назрела необходимость углубленного изучения патогенетических факторов данной патологии, но в параллельном срезе с гинекологической и соматической патологией. Следует изучить роль микрофлоры других органов и систем у больных с хронической воспалительной патологией матки.

Кишечная микробиота человека представлена до 10^{14} клеток, и это в 10 раз больше, чем количество клеток человека. Принятое в практической работе понятие «нормофлора» включает соотношение разных популяций микроорганизмов отдельных органов и систем, поддерживающее гомеостаз, необходимый для сохранения здоровья человека [2–4]. Дисбактериозом кишечника называют клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава его микрофлоры с

последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений и возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [2]. Дисбактериоз протекает с изменением нормального соотношения микрофлоры, в частности, со снижением содержания бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике, ростом другой флоры, появлением кишечных палочек с патогенными свойствами и т. д. [2, 5].

В здоровом состоянии в организме человека количество и видовой состав бактерий меняются и находятся в зависимости от отдела кишечника. После поступления пищи в желудочно-кишечный тракт количество бактерий кратковременно значительно увеличивается, но потом возвращается к исходному уровню. Одним из главных физиологических механизмов, препятствующих патогенному росту и изменению соотношения микробов в кишечнике, является антибактериальное действие желчи и правильная кишечная перистальтика, т. е. нормальное функционирование всех органов желудочно-кишечного тракта – это залог сохранения здоровья.

За последнее десятилетие появилось много научных работ о роли нарушения кишечной микрофлоры в развитии многих соматических заболеваний, например, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, воспалительных заболеваний кишечника, онкологической патологии, болезни почек, аллергии, аутоиммунной патологии [6–12]. Стоит отметить интересное исследование R.F. Schwabe и C. Jobin (2013) о взаимосвязи дисбиоза кишечника с нарушением флоры во влагалище, их роли в развитии воспалительных процессов, на фоне которых в дальнейшем развивается канцерогенез репродуктивных органов [4]. Микроорганизмы кишечника способны блокировать процессы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, вызывая раннее старение клетки и нарушение апоптоза [13, 14]. Важно, что не только уменьшение, но и синдром избыточного бактериального роста может быть причиной развития патологии, функциональных нарушений внепеченочных желчных путей, возникновения болезни кишечника, иммунных нарушений и т. д. [15].

Индустриализация, характер пищи, применение антибиотиков, гормональных препаратов и т. д. оказали негативное влияние на микробиоту кишечника, привели к снижению количества анаэробов, нарушению нормального соотношения микрофлоры, что в дальнейшем спровоцировало появление клинических симптомов, плохо диагностируемых в медицине.

Цель исследования: анализ взаимосвязи микрофлоры мочевыводящих путей, кишечника и данных соматического анамнеза у больных ХЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено клиническое аналитическое проспективное исследование, в которое вошли 86 пациенток репродуктивного возраста. Обследованные были

разделены на 2 группы: группу I составили 33 практически здоровые женщины, которые обратились с целью подбора контрацептивных средств; группа II состояла из 53 пациенток с ХЭ. Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденный ХЭ, отсутствие острой или обострения хронической соматической и гинекологической патологии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (протокол № 6 от 26.05.2016); все пациентки подписали информированное согласие.

Комплексное обследование всех пациенток выполнено на основании Приказа № 572-н от 01.01.2012. Клиническую оценку проводили по специально разработанной статистической карте, данные анамнеза фиксировали при личной беседе с пациенткой; также информацию получали из амбулаторной карты больной, из карты стационарного больного гинекологического отделения (в том числе проводили анализ карт по формам № 12, № 13, № 32 Росстата). Осуществляли детальное изучение анамнестических данных; особенно акцентировали внимание на жалобах со стороны соматических органов и систем, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы.

Для микроскопического исследования уретрального секрета готовили мазки, которые подвергали фиксации в смеси Никифорова и окраске по Граму. Идентификацию специфических патогенов (уреаплазмы, микоплазмы, хламидий, гонореи, кандиды, гарднереллы, трихомонад) производили путем ПЦР-диагностики (определение специфических фрагментов ДНК) материала из цервикального канала, отобранного с помощью цитологической щеточки (Cytobrush). Несмотря на развитие молекулярно-генетических технологий, в практической и фундаментальной медицине при изучении микрофлоры культуральный метод не потерял своей актуальности: он позволяет не только выполнить дифференцировку микроорганизмов, но и определить чувствительность к антибактериальным препаратам; всем обследованным проведено микробиологическое исследование мочи и кала. Культуральное исследование биоценоза мочеполовых путей проводили с использованием молекулярно-генетических методов с учетом возможных изменений в разные дни менструального цикла. С целью предупреждения ложноположительных результатов при исследовании и для правильного подбора антибиотиков использовали методику, описанную в патенте на изобретение «Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите» [16]. При отборе проб и первичном посеве материала на питательные среды руководствовались методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 [17, 18].

Для анализа взаимосвязей между частотами встречаемости признака в группе использовали критерий χ^2 , результаты рассчитывали в виде оценки доли признака (Q) с 95 % доверительным интервалом ($Q \pm q$), анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости

признаков также выполнен с применением критерия χ^2 , отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Детальный анализ анамнестических данных в когортах практически здоровых женщин и больных ХЭ позволил выявить следующие особенности: средний возраст в группах соответствовал $31,90 \pm 6,2$ лет; анализ частоты встречаемости хронической воспалительной патологии органов репродуктивной системы в группе I показал, что хронические заболевания у обследованных женщин отсутствовали; нарушений менструальной функции не выявлено. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что роды имели 11 женщин ($33,33 \pm 16,72$ %) в группе I; выявлены 5 случаев ($15,15 \pm 12,71$ %) выкидыша до 5 нед гестации; ни одного случая неразвивающейся беременности не установлено. Медицинские абортс делали в $24,24 \pm 15,2$ % ($n = 8$) случаев ($\chi^2 = 6,97$; $p = 0,008$), частота встречаемости данного признака внутри группы статистически значима. Более $96,97 \pm 6,08$ % женщин предохранялись от нежелательной беременности презервативом, что указывает о предпочтении данного вида контрацепции ($\chi^2 = 58,30$; $p < 0,001$); пролиферативные заболевания матки, такие как лейомиома, выявлены у $6,06 \pm 8,46$ % обследованных.

Детальный анализ анамнестических данных в когорте больных ХЭ (группа II) позволил выявить следующие особенности: роды имели $37,8 \pm 13,4$ % женщин; случаи выкидыша до 5–9 нед гестации были в $26,42 \pm 12,1$ %; у $24,5 \pm 11,8$ % – неразвивающаяся беременность; также обращает на себя внимание достаточно высокая частота медицинских абортс – $56,6 \pm 13,6$ % случаев, что по сравнению с группой относительно здоровых женщин достоверно выше ($\chi^2 = 7,374$; $p = 0,007$; ОШ = $4,074$; 95 % ДИ = $1,55–10,69$).

По сравнению с группой I у пациенток с ХЭ (группа II) установлена высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (рис. 1А), в частности, хронический сальпингоофорит выявлен в

$35,85 \pm 13,22$ % случаях, что достоверно чаще, чем в группе относительно здоровых женщин ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,009$), хронический сальпингит – в $37,74 \pm 13,36$ % ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,006$), хронический цервицит – в $43,4 \pm 13,66$ % ($\chi^2 = 9,54$; $p = 0,002$), что также достоверно чаще у данной группы пациенток; на фоне высокой частоты хронической воспалительной патологии отмечена высокая частота нарушения менструальной функции (рис. 1Б) у $67,92 \pm 12,97$ % женщин с ХЭ ($p < 0,001$).

Обильные, частые менструации при регулярном цикле отмечены в $35,85 \pm 13,2$ % ($\chi^2 = 26,86$; $p < 0,001$), отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (по МКБ N91) – в $26,42 \pm 12,1$ % ($\chi^2 = 26,86$; $p < 0,001$), у остальных наблюдались нерегулярные маточные кровотечения в межменструальном периоде. Особо отметим наличие статистически значимой взаимосвязи между частотой встречаемости выкидыша и наличием скудных и редких менструаций в анамнезе у больных ХЭ по критерию χ^2 ($p = 0,048$; ОШ = $4,571$; 95 % ДИ = $1,21–17,27$), при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,02$; $p < 0,05$).

Среди пациенток с нарушением фертильности (бесплодие первичное и вторичное) неудачный исход вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) один раз и более зафиксирован у 22 женщин ($41,5 \pm 13,5$ %; $\chi^2 = 25,3$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Особенностью соматического анамнеза в группах явилось наличие высокой частоты регистрации хронической патологии соматической системы у больных ХЭ. Функциональное нарушение кишечника в I группе имели $3,03 \pm 6,06$ %, во II – $67,9 \pm 12,9$ % больных ($\chi^2 = 32,34$; $p = 0,001$; ОШ = $67,76$; 95 % ДИ = $8,53–38,2$); хронический панкреатит в I группе отмечен у $9,09 \pm 10,2$ % женщин, во II – у $26,4 \pm 12,2$ % ($\chi^2 = 2,834$; $p = 0,09$; ОШ = $3,59$; 95 % ДИ = $0,94–13,64$); хронический тонзиллит в I группе выявлен у $6,06 \pm 8,46$ % обследованных, во II группе – у $30,2 \pm 12,6$ % ($\chi^2 = 5,77$; $p = 0,016$; ОШ = $6,703$; 95 % ДИ = $1,43–31,4$); хронический холецистит – у $3,03 \pm 6,06$ % и $64,2 \pm 13,2$ % обследованных в I и

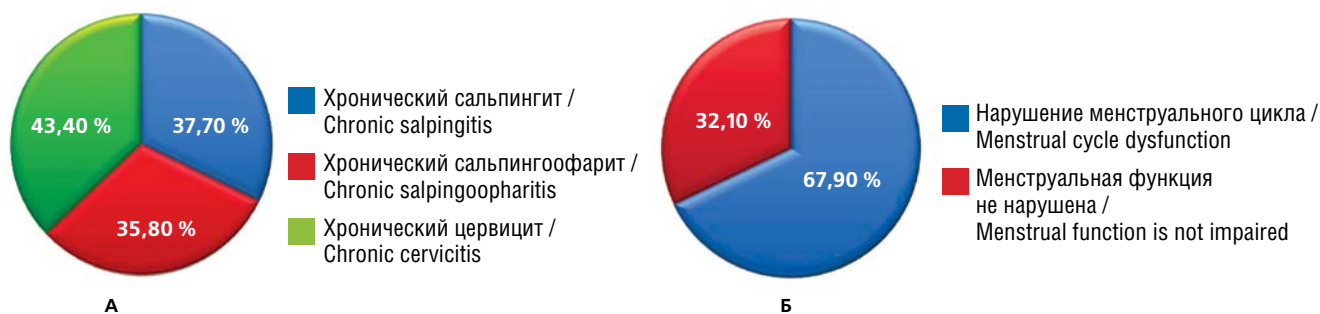


Рисунок 1. Хроническая патология органов репродуктивной системы (А) и особенности менструальной функции (Б) у пациенток с хроническим эндометритом (группа II).

Figure 1. Chronic diseases of the reproductive system (А) and peculiarities of the menstrual function (Б) in patients with chronic endometritis (group II).

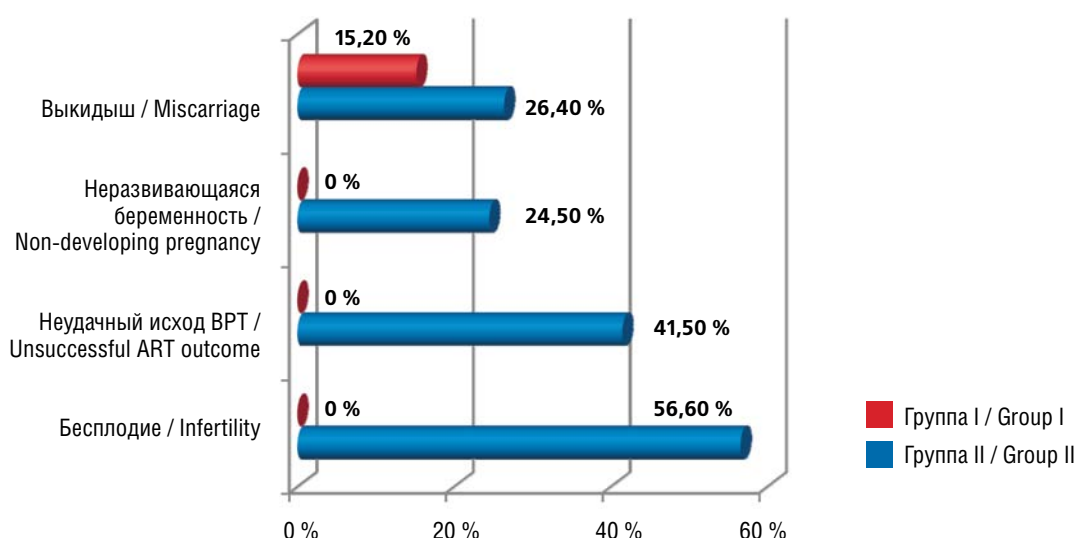


Рисунок 2. Количество пациенток с нарушением фертильности и неудачами ВРТ в анамнезе.

Примечание: ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии.

Figure 2. The number of patients with impaired fertility and past ART failures.

Note: ART – assisted reproductive technology.

II группах, соответственно ($\chi^2 = 28,99$; $p = 0,001$; ОШ = 57,26; 95 % ДИ = 7,24–452,7). Заболевания желудка, в частности, хронический гастрит, обнаружен у $52,8 \pm 13,8$ % пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 13,73$; $p = 0,001$), хронический уретрит/цистит – у $52,8 \pm 13,8$ % обследованных с ХЭ ($\chi^2 = 13,73$; $p = 0,001$).

По результатам исследования микрофлоры кишечника в группах получены разные данные; однако у женщин с ХЭ (группа II) выявлены значительные, статистически значимые показатели, указывающие на патогенные нарушения микрофлоры кишечника (табл. 1).

Анализ данных позволил установить снижение в обеих группах обследованных женщин анаэробных представителей нормобиоты. Так, у относительно здоровых женщин (группа I) содержание бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*) в среднем соответствовало 10^{6-7} КОЕ/г, у больных ХЭ (группа II) – 10^{4-5} КОЕ/г

(референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г). Информация о составе анаэробной микрофлоры кишечника в группах приведена на рисунке 3.

В обеих группах снижено количество бактероидов (референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), *Fusobacterium* (референтные значения – 10^8 – 10^9 КОЕ/г), *Peptostreptococcus* (референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), в группе здоровых женщин не выявлен рост *Clostridium*, в группе больных ХЭ клостридии имелись более чем у 20 % (референтные значения – 0 – 10^5 КОЕ/г). Известно, что при жизнедеятельности *Clostridium* образуются белки, ферменты, а также разные токсические вещества; *Clostridium* способны принимать участие в синтезе более чем 12 идентифицированных на сегодня в медицине токсинов; способны вызвать хронические заболевания разных отделов кишечника с нарушением образования иммунных клеток (Т-клеток) в нижних

Таблица 1. Снижение доли нормальной микробиоты в кишечнике у больных ХЭ.

Table 1. Reduction in the proportion of normal microbiota in the intestine of patients with CE.

Признак / Feature	Группа I / Group I (n = 33) n (%)	Группа II / Group II (n = 53) n (%)	χ^2	p	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI
Дефицит <i>Bifidobacterium bifidum</i> / Deficiency of <i>Bifidobacterium bifidum</i>	7 (21,2)	43 (81,1)	25,86	0,001*	27,73	5,97–128,8
Дефицит <i>Lactobacillus</i> / Deficiency of <i>Lactobacillus</i>	2 (6,0)	34 (64,2)	27,59	0,001*	15,97	5,41–47,11

Примечание: *– при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

Note: *– statistically significant differences between groups I and II are found for the occurrence rate.

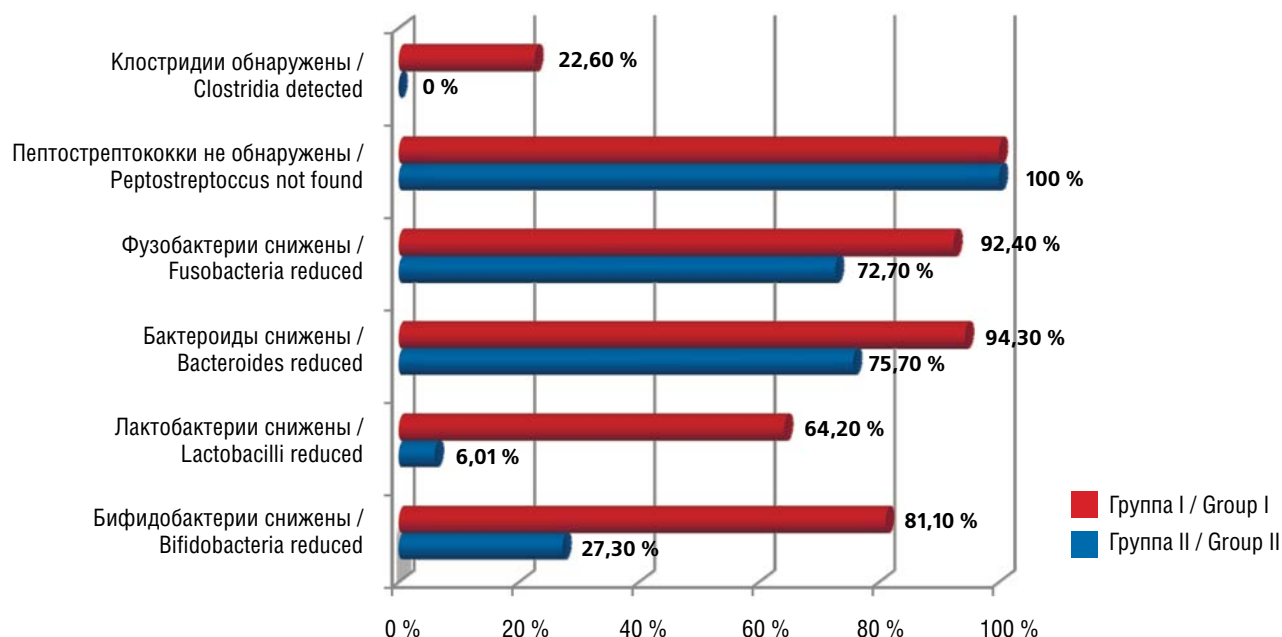


Рисунок 3. Композиция анаэробной микрофлоры кишечника у обследованных пациенток.

Figure 3. Composition of the anaerobic microflora in the intestine of the examined patients.

его отделах, приводящим к проблемам обмена желчных кислот (нарушается образование бутирата), что может оказывать последующее воздействие на метаболизм половых стероидов в организме, а это имеет огромное значение в отношении больных, получающих в терапии половые гормоны.

Анализ факультативно-анаэробной микрофлоры пациенток позволил выявить некоторые особенности (рис. 4). В группе I у 17 (51,5 %) женщин наблюдали достаточное количество *Escherichia coli* (*E. coli*), у 12 (36,6 %) выявлены *E. coli* гемолитической формы. В группе II у 21 (39,6%) пациентки количество *E. coli* типичного вида было достаточным, идентифицирована *E. coli* гемолитической формы у 13 (24,5 ± 11,8 %; $\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$), *E. coli* лактозонегативной формы – у 18 женщин (33,9 ± 11,8 %; $\chi^2 = 19,3$; $p < 0,001$).

Отдельно стоит отметить увеличение в кишечнике грибов рода *Candida albicans* – они были обнаружены у 23 (43,4 ± 13,7 %) пациенток с ХЭ в количестве более чем 10^5 КОЕ/мл против 2 случаев ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$) в группе практически здоровых женщин (микробная масса была менее чем 10^2 КОЕ/мл).

При выполнении корреляционного анализа у пациенток с ХЭ отметили наличие прямых ассоциаций с увеличением *Clostridium* в кишечнике и ростом микробной массы *E. coli* гемолитической и неподвижной форм, при этом расчет рисков в данной группе показал статистически достоверную связь развития нарушений (ОР = 4,923; 95 % ДИ = 1,95–12,0). Обнаружена статистически значимая связь между частотой встречаемости хронического гастрита у больных ХЭ и ростом количества гемолитической *E. coli* в кишечнике

по критерию χ^2 ($p = 0,013$; ОШ = 0,144; 95 % ДИ = 0,03–0,62), при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($p < 0,05$); расчет рисков у больных также статистически высокий (ОР = 0,342; ОР 95 % ДИ = 0,12–0,94).

Получена корреляционная связь между наличием функциональных нарушений кишечника и увеличением массы условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике у пациенток с ХЭ ($r = 0,04$; $p < 0,05$); также определена положительная корреляционная связь между наличием хронического тонзиллита у больных и увеличением микробной массы *E. coli* неподвижной формы в кишечнике ($r = 0,04$; $p < 0,05$).

В общем анализе мочи у здоровых женщин не выявлено патологических отклонений, данные микроскопического исследования – без патологических изменений. Микробиологическое исследование позволило установить, что без учета микробной нагрузки рост микроорганизмов не получен только в 7 образцах мочи ($21,2 \pm 14,5$ %); в 26 случаях ($78,79 \pm 14,5$ %; $\chi^2 = 39,6$; $p < 0,001$) рост микроорганизмов имелся, но уровень бактериурии не превышал 10^{1-2} КОЕ/мл, что считается клинически незначимым; признаков неспецифического уретрита с хроническим течением (код по МКБ N34.1) и хронического цистита (код по МКБ N30.1) в этой группе не выявлено. Микробный пейзаж представлен *E. coli* в 22 образцах, из них у 11 ($33,5 \pm 16,7$ %) обследованных выявлена *E. coli* гемолитической формы (единичные микробы, менее 10 КОЕ); в 6 случаях наблюдали рост *E. coli* типичной формы ($r = 0,04$; $p < 0,05$); в 5 ($15,1 \pm 12,7$ %) случаях определено сочетание *E. coli* типичной формы

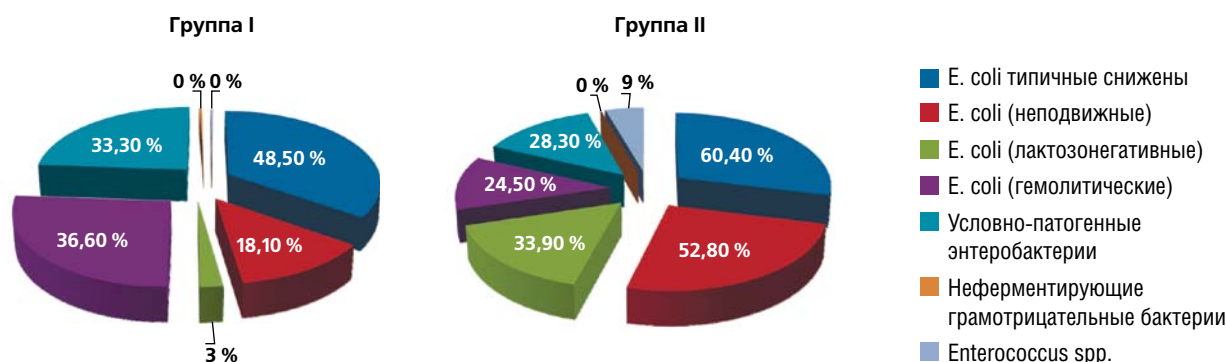


Рисунок 4. Композитный состав микрофлоры кишечника у обследованных пациенток.

Примечание: группа I – 33 практически здоровые женщины; группа II – 53 пациентки с хроническим эндометритом.

Figure 4. Composition of microflora in the intestine of the examined patients.

Note: Group I – 33 practically healthy women; Group II – 53 patients with chronic endometritis.

с другими *Enterobacteriaceae* ($p = 0,063$); в 4 ($12,1 \pm 11,5$ %) образцах обнаружены *Lactobacillus* spp.

В группе больных ХЭ 28 ($52,8 \pm 13,7$ %) пациенток имели в анамнезе неспецифический уретрит (код по МКБ N34.1) и хронический цистит (код по МКБ N30.1), что статистически значимо отличалось от группы здоровых женщин ($\chi^2 = 35,4$; $p < 0,001$). Результаты микроскопического исследования показали, что хотя количество лейкоцитов у больных ХЭ не превышало границу референтных значений для женщин, но медиана была выше ($4,0 \pm 1,5$ лейкоцитов в поле зрения), чем в группе практически здоровых женщин; бактерии визуализировались в 41 образце. При микробиологическом исследовании рост микроорганизмов получен в 40 ($75,5 \pm 11,8$ %) случаях, в 13 ($24,5 \pm 11,8$ %) он отсутствовал ($\chi^2 = 61,1$; $p < 0,001$); среднее значение бактериурии соответствовало 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. При сравнении групп между собой статистически достоверно чаще выявлен рост бактерий в моче у пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 24,6$; $p < 0,001$; ОШ = 13,84; ОШ 95 % ДИ = 4,69–40,9); расчет рисков также статистически значим (ОР = 2,767; ОР 95 % ДИ = 1,69–4,24).

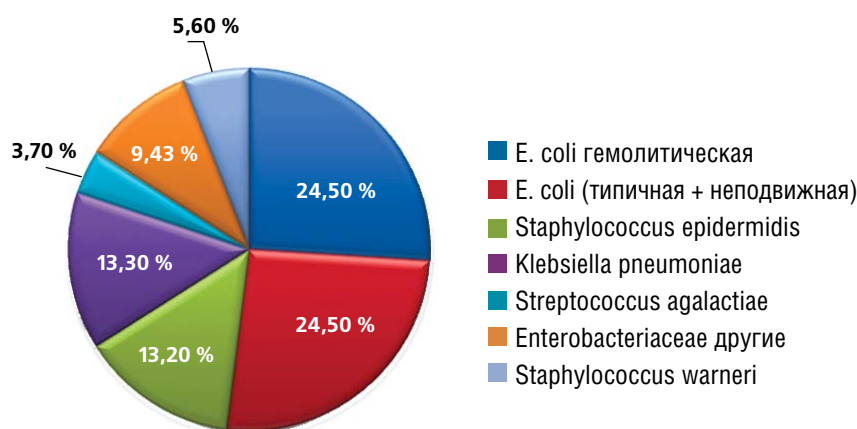


Рисунок 5. Результаты микробиологического исследования проб мочи у больных хроническим эндометритом.

Figure 5. Results of microbiological examination of urine samples from patients with chronic endometritis.

Микробный пейзаж показал (рис. 5), что у большинства больных ХЭ преобладала *E. coli*: типичные и неподвижные формы – у 13 ($24,5 \pm 11,8$ %), $\chi^2 = 12,6$ ($p < 0,001$), гемолитическая форма – у 13 ($24,5 \pm 11,8$ %), $\chi^2 = 12,6$ ($p < 0,001$). В 7 ($13,21 \pm 9,3$ %) случаях обнаружены MRSE *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* ($\chi^2 = 5,51$; $p = 0,019$).

Отметим, что во всех 7 образцах *Klebsiella pneumoniae* сочеталась с *E. coli* гемолитической формы; в 2 ($3,7 \pm 5,2$ %) образцах мочи наблюдали сочетание *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae* – группа В (статистически незначимо, $p = 0,475$), в 5 ($9,43 \pm 8,06$ %) образцах – *Enterobacteriaceae* и *E. coli* неподвижной формы ($p = 0,067$); у 3 больных ($5,6 \pm 6,3$ %; $p = 0,241$) обнаружен *Staphylococcus warneri*, хотя и в небольшом титре (менее 10^2 КОЕ/мл).

У больных ХЭ при увеличении количества анаэробов, клостридий в кишечнике достоверно часто наблюдали рост MRSE *Staphylococcus epidermidis* в посеве мочи по критерию χ^2 ($p = 0,009$; ОШ = 11,87; 95 % ДИ = 1,95–72,4); при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,002$; $p < 0,05$), а расчет рисков развития сочетания признаков показывал высокую значимость (ОР = 4,1; ОР 95 % ДИ = 1,89–9,0).

Хотя в кишечной микробиоте *Lactobacillus* spp. по сравнению с *Bifidobacterium* не является доминирующей микрофлорой у взрослых женщин, все равно при уменьшении доли *Lactobacillus* в кишечнике параллельно с *Bifidobacterium* наблюдали рост *Klebsiella pneumoniae* в пробах мочи ($\chi^2 = 7,85$; $p < 0,001$), коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r < 0,001$; $p < 0,05$).

Больные с нарушением микробиоты кишечника чаще имели рост пато-

генов в пробах мочи, а снижение количества типичных *E. coli* в кишечнике положительно коррелировало с ростом *MRSE Staphylococcus epidermidis* в моче ($r = 0,006$; $p < 0,05$). Кроме того, рост *MRSE Staphylococcus epidermidis* в моче имел статистически значимую взаимосвязь с увеличением количества условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике ($\chi^2 = 5,14$; $p = 0,02$; ОШ = 9,00; 95 % ДИ = 1,51–53,5); коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,006$; $p < 0,05$), риски развития таких нарушений высоки (ОР = 6,33; ОР 95 % ДИ = 1,38–29,2).

Пациентки с ХЭ, болеющие хроническим гастритом, чаще имели рост гемолитической *E. coli* в кишечнике ($p = 0,013$; ОР = 0,342; ОР 95 % ДИ = 0,12–0,94). Получена корреляционная связь между наличием функциональных нарушений кишечника и увеличением массы условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике у больных ХЭ ($r = 0,04$); также установлена положительная корреляционная связь между наличием хронического тонзиллита у больных и увеличением массы *E. coli* неподвижной формы в кишечнике ($r = 0,04$).

Заключение / Conclusion

Многое в клинической картине дисбиотических проявлений зависит от варианта лидирующего условно-патогенного агента или их ассоциации, от компенсаторных возможностей макроорганизма, от степени изменения иммунной системы. При сравнении групп обследованных статистически достоверно чаще выявлен рост бактерий в моче у женщин с ХЭ,

что указывает на возможность контаминации половых путей у больных с хронической воспалительной патологией репродуктивной системы.

Исследование микробиоты кишечника в когорте практически здоровых женщин и больных ХЭ показало значительные изменения микрофлоры у пациенток с эндометритом. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* (чаще *Candida albicans*) относятся к условно-патогенным микроорганизмам; это сапрофитная микрофлора, их количество в кишечнике не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий, а у больных ХЭ оно увеличено. Наблюдали рост кишечной палочки с патогенными свойствами, что, соответственно, оказывает негативное влияние на реактивность организма – болезнетворная микрофлора может напрямую воздействовать на течение воспалительного процесса в организме. У больных ХЭ выявлена взаимосвязь болезней верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, хронического гастрита, функционального нарушения кишечника с нарушением микрофлоры нижних отделов кишечника, что, соответственно, приобретает важное значение в вопросах комплексной терапии.

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о необходимости индивидуализировать комплекс фармакологических средств при лечении больных ХЭ, особенно пациенток с нарушением фертильности. Стратегия лечения должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учетом сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Литература:

- Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1964. 340 с.
- Приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта "Протокол ведения больных дисбактериозом кишечника"». 75 с. Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859–904.
- Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–12.
- Нормальная физиология: учебник. Под ред. академика РАМН К.В. Судакова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
- Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One.* 2010;5:e9085.
- Арутюнов Г.П., Кафская Л.И., Былова Н.А. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных классах хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность.* 2005;(5):176–80.
- Гриневиц В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2003;(3):13–20.
- Joossens M., Huys G., Snockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60:631–7.
- Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol.* 2008;10(3):789–98.
- Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223–36.
- Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–81.
- Fall S., Mercier A., Bertolla F. et al. Horizontal gene transfer regulation in bacteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms. *PLoS One.* 2007;2(10):e1055.
- Goukassian D.A., Gilchrist B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications. *Rejuvenation Res.* 2004;7(3):175–85.
- Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11.
- Падруль М.М., Захарова Ю.А., Кобаидзе Е.Г. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите. *Патент РФ № 2624855 от 07.07.2017.* Бюл. № 19. 6 с. МПК G01N33/48, G01N33/483, G01N33/497. Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2624855.html>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: методические указания. 2006. 126 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200044664>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». 95 с. Режим доступа: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm. [Дата доступа: 06.12.2018].

References:

1. Mechnikov I.I. Etudes of optimism. [Etyudy optimizma]. Moskva: Nauka, 1964. 340 s (in Russ.).
2. Order of Health Ministry of Russian Federation № 231 from June 9, 2003 «On Approval of the Industry Standard for the "Protocol for the management of patients with intestinal dysbacteriosis"». [Prikaz MZ RF № 231 ot 9 iyunya 2003 g. «Ob utverzhdenii otraslevogo standarta "Protokol vedeniya bol'nyh disbakteriozom kishechnika"»]. 75 s (in Russ.). Available at: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>. [Accessed: 06.12.2018].
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859–904.
4. Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–12.
5. Normal physiology: a textbook. [Normal'naya fiziologiya: uchebnik (Pod red. akademika RAMN K.V. Sudakova)]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 880 s (in Russ.).
6. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One.* 2010;5:e9085.
7. Arutyunov G.P., Kafskaya L.I., Bylova N.A. Qualitative and quantitative indices of a large intestine microflora at various classes of chronic heart failure. [Kachestvennye i kolichestvennye pokazateli mikroflory tolstogo kishechnika pri razlichnykh klassakh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2005;(5):176–80 (in Russ.).
8. Grinevich V.B., Zakharchenko M.M. Modern ideas about the value of the intestinal microbiocenosis of a person and how to correct his disorders. [Sovremennye predstavleniya o znachenii kishechnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korrektsii ego narushenij]. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2003;(3):13–2 (in Russ.).
9. Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60:631–7.
10. Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol.* 2008;10(3):789–98.
11. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223–36.
12. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–81.
13. Fall S., Mercier A., Bertolla F. et al. Horizontal gene transfer regulation in bacteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms. *PLoS One.* 2007;2(10):e1055.
14. Goukassian D.A., Gilchrest B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications. *Rejuvenation Res.* 2004;7(3):175–85.
15. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11.
16. Padrul M.M., Zakharova Yu.A., Kobaidze E.G. Method for the diagnosis of the microbial factor in chronic nonspecific endometritis. [Sposob diagnostiki mikrobnogo faktora pri hronicheskom nespecificheskom endometrite]. *Patent RF № 2624855 ot 07.07.2017.* Byul. № 19. 6 s. MPK G01N 33/48 G01N 33/483 G01N 33/497 (in Russ.). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2624855.html>. [Accessed: 06.12.2018].
17. MU 4.2.2039-05. Technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories: guidelines. [MU 4.2.2039-05. Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskikh laboratorii: metodicheskie ukazaniya]. 2006: 126 s (in Russ.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200044664>. [Accessed: 06.12.2018].
18. Order of Health Ministry of the USSR № 535 from 04.22.1985 «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in the clinical diagnostic laboratories of medical and prophylactic institution». [Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22.04.1985 «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij»]. 95 s (in Russ.). Available at: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm. [Accessed: 06.12.2018].

Сведения об авторе:

Кобаидзе Екатерина Глахоевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. E-mail: eka7i@yahoo.com.

About the author:

Ekaterina G. Kobaidze – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, PSMU n.a. acad. E.A. Wagner HM of RF. E-mail: eka7i@yahoo.com.

Анализ случаев «near miss» в Рязанской области

И.К. Мамонтова, Т.В. Шевлякова, Е.И. Петрова

ГБУ Рязанской области «Областной клинический перинатальный центр»;

Россия, 390039 Рязань, ул. Интернациональная, д. 1и

Для контактов: Ирина Константиновна Мамонтова, e-mail: irinamamontova62@yandex.ru

Резюме

Случаи материнской смертности в России становятся все более редкими, при этом вопрос профилактики не теряет своей актуальности. Для осуществления таких мероприятий в настоящее время проводят анализ критических состояний в акушерстве – случаев «near miss», что в свою очередь также позволяет оценить качество и уровень организации работы современных учреждений, оказывающих специализированную акушерско-гинекологическую помощь. **Цель исследования:** оценить структуру и частоту критических состояний в акушерстве в Рязанской области в период 2015–2017 гг.; выявить и проанализировать основные дефекты в оказании медицинской помощи; определить основные направления профилактики развития акушерских критических состояний. **Материалы и методы.** Проведен анализ 46 случаев «near miss» и 1 случая материнской летальности, зафиксированных на территории Рязанской области за 2015–2017 гг. **Результаты.** Первое место среди критических состояний в акушерстве в Рязанской области занимают кровотечения, которые в основном стали последствием родоразрешения путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Причиной акушерских кровотечений стали нарушения сократительной активности матки, а также экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности, сопровождавшиеся нарушением гемостаза. Основным показанием для экстренного родоразрешения являлась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в плановом порядке – неполноценный рубец на матке после операции кесарева сечения, сопровождавшиеся предлежанием или вращением плаценты. **Заключение.** Выделение в отдельную группу состояния «near miss» позволяет более углубленно провести анализ, изучить проблемы в оказании медицинской помощи в учреждениях родовспоможения, что в свою очередь способствует профилактике случаев материнской смертности.

Ключевые слова: критические состояния в акушерстве, состояние «near miss», Рязанская область, качество оказания медицинской помощи

Статья поступила: 01.06.2018; в доработанном виде: 26.10.2018; принята к печати: 03.12.2018.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Мамонтова И.К., Шевлякова Т.В., Петрова Е.И. Анализ случаев «near miss» в Рязанской области. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(4):30–36. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.030-036.

Analysis of obstetric «near miss» cases in the Ryazan region

Irina K. Mamontova, Tamara V. Shevlyakova, Elena I. Petrova

Ryazan Regional Clinical Perinatal Center; 1i Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia

Corresponding author: Irina K. Mamontova, e-mail: irinamamontova62@yandex.ru

Abstract

Although maternal mortality cases in Russia have become rare, the problem of their prevention remains relevant. To enforce the preventive measures, an analysis of critical conditions and «near miss» cases in obstetrics is commonly used. As a result, the quality of medical care in obstetric institutions improves. **Aim:** to assess the character and incidence of critical situations in obstetrics practice over the Ryazan region in 2015-2017 and to analyze the failures in medical care that led to such situations. **Materials and methods.** We analyzed 46 «near miss» cases and 1 case of maternal death recorded in the Ryazan region in 2015-2017. **Results.** The leading cause of critical conditions in obstetrics found in the Ryazan region was hemorrhage following an emergency caesarean section delivery. In most cases, bleeding was caused by pregnancy complications, although extragenital conditions also contributed to the development of the «near miss» situations. The main indication for emergency delivery was the premature detachment of a normally located placenta; in the normal term delivery, it was an inconsistent uterine scar after cesarean section and the accompanying pathology, such as placenta accreta. **Conclusion.** Considering the «near miss» cases as a separate group of obstetrics conditions contributes to the prevention of maternal mortality and improves the healthcare standards in obstetric institutions.

Key words: critical conditions in obstetrics, «near miss» cases, the Ryazan region, quality of medical care

Received: 01.06.2018; **in the revised form:** 26.10.2018; **accepted:** 03.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Mamontova I.K., Shevlyakova T.V., Petrova E.I. Analysis of «near miss» cases in Ryazan region. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):30–36 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.030-036.

Введение / Introduction

По итогам 10 месяцев 2017 г. министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова сообщила о снижении материнской смертности в РФ. «Причем материнская смертность, по предварительным данным, снизилась более чем на 16 %, и она достигла показателя 7,3 на 100 тыс. рожденных живыми», – отметила глава Минздрава [1]. Данный показатель отображает не только уровень оказываемой медицинской помощи, но и характеризует здоровье населения, находящегося в репродуктивном периоде; позволяет оценить уровень организации здравоохранения, успешность внедрения и взаимодействия различных программ в социальной, экономической, гигиенической, экологической, просветительской и многих других сферах; имеет национальное значение,

затрагивает наиболее перспективную в возрастном плане, работоспособную, а иногда и юную прослойку населения, от которой также зависят здоровье и прирост населения в будущем.

Наряду с материнской смертностью представляет интерес учет так называемого показателя «near miss» (англ. – «едва выжившие»). «Near miss» определяется как близкое к летальному исходу, но не завершившееся им состояние во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов [2, 3].

Цель исследования: оценить структуру и частоту критических состояний в акушерстве в Рязанской области в период 2015–2017 гг.; выявить и проанализировать основные дефекты в оказании медицинской помощи; определить основные направления профилактики развития акушерских критических состояний.

Материалы и методы / Materials and methods

Ретроспективно на основе медицинской документации оценивали структуру и частоту критических состояний в акушерстве на территории Рязанской области в течение 3 лет (2015–2017 гг.).

Специалистами ГБУ Рязанской области «Областной клинический перинатальный центр» на основе данных коллег Ростовской области для объективного анализа и формирования когорты «near miss» была внедрена классификация материнских «near miss» [4]. Согласно этой классификации материнские «near miss» делятся на акушерские (неотложные), экстрагенитальные, запланированные (управляемые), организационные, ятрогенные. Данный дифференцированный подход к материнским критическим состояниям позволяет понять не только причину, но и разработать план дальнейших действий для каждой конкретной группы [5].

При анализе использовали методы описательной статистики, рассчитывали общее (n) и относительное (%) число случаев в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты / Results

За 2015–2017 гг. на территории Рязанской области зарегистрировано 46 случаев критических состояний в акушерстве и 1 случай материнской смерти в 2017 г.

Из всех критических состояний 26 (56,5 %) случаев произошло в ГБУ РО «ОКПЦ» (стационар III уровня). В медицинских организациях II уровня произошло 13 случаев (28 %), I уровня – 7 (15 %).

Из всех 46 женщин, у которых имели место случаи состояния «near miss», 13 (28 %) пациенток были отнесены к высокой группе риска (согласно приказу № 572н), состояли на учете в дистанционном акушерско-консультативном центре (ДАКЦ) ГБУ РО «ОКПЦ» с динамическим консультированием посредством электронных карт и очно консультированы в консультативно-диагностической поликлинике ГБУ РО «ОКПЦ». 17 (37 %) женщин были отнесены к средней группе риска. Из 46 женщин 5 (11 %) не наблюдались по беременности в женской консультации, 1 женщина (2 %) нерегулярно посещала женскую консультацию и занималась самолечением осложнений беременности (гипертензия, вызванная беременностью), что в результате и способствовало развитию случая «near miss» (2 приступа эклампсии). У 1 женщины (2 %) беременность была нежеланная. Распределение данных случаев представлено в **таблице 1**.

Из всех 46 женщин 30 (65 %) пациенток имели хронические экстрагенитальные заболевания, чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (25 %), мочевыводящей системы (21 %), нервной (15 %), эндокринной (15 %), дыхательной (6 %), заболевания глаз (10 %), прочие заболевания составили 8 %.

Гинекологически отягощенный анамнез был у 29 (63 %) женщин, в 48,3 % случаев встречалась эктопия шейки матки, в 34,5 % – инфекции, передающиеся половым путем, в 13,8 % – миома матки, в 13,8 % – хронический аднексит, в 10,3 % – бесплодие различного генеза, в 3,4 % – эндометриоз и синдром поликистозных яичников, в 3,4 % случаев беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения.

Таким образом, примерный портрет женщины «near miss» Рязанской области за 2015–2017 гг. можно представить следующим образом: работающая женщина 25–29 лет, находящаяся в зарегистрированном браке, имеющая среднее образование, которая до 12 нед встала на диспансерный учет по беременности, повторнородящая, имеющая в анамнезе медикаментозные аборт, экстрагенитальные и гинекологические заболевания в стадии компенсации, серьезно не влияющие на репродуктивную функцию, беременность которой сопровождалась осложнениями гестации. Кровопотеря в родах составляла 2000–3000 мл, была родоразрешена оперативным путем, причем кесарево сечение было проведено по экстренным показаниям, и в итоге операция закончилась органоуносящими манипуляциями по причине неэффективности других кровоостанавливающих мероприятий.

В 2015 г. оперативным путем были родоразрешены 12 женщин (75 % от всех случаев «near miss»), из них по экстренным показаниям – 7 (58 % от всех операций кесарева сечения). Основным показанием к операции кесарева сечения в экстренном порядке в 2015 г. явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП): всего 7 экстренных операций кесарева сечения, и 5 из них – по поводу ПОНРП. В одном случае (по поводу матки Кувелера) объем операции был расширен до ампутации матки без придатков. Одна операция, показанием для которой явилась тяжелая преэклампсия, сопровождалась релапаротомией по поводу гипотонического кровотечения в раннем послеоперационном периоде и расширением объема до ампутации матки без придатков. Во время одного кесарева сечения, показанием для которого выступила острая внутриутробная гипоксия плода, была диагностирована опухоль почки, паранефральная гематома. Дальнейшее лечение женщины осуществляли совместно с онкологами.

В плановом порядке в 2015 г. проведено 5 операций (42 % от всех операций кесарева сечения), в 2 случаях проведена ампутация матки без придатков (в одном из них – при релапаротомии), в 1 случае проведена экстирпация матки без придатков.

Показанием для планового кесарева сечения явились: в 3 случаях – анатомическая неполноценность рубца на матке после предшествовавшего оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения (в 2 случаях – после одной операции, в 1 случае – после двух операций); в 1 случае – тяжелая преэклампсия; в 1 случае – истончение рубца на матке

Таблица 1. Структура случаев «near miss» в акушерстве в Рязанской области.

Table 1. Structure of «near miss» cases in obstetrics in the Ryazan region.

Характеристика обследованных пациенток	2015 г. n (%)	2016 г. n (%)	2017 г. n (%)
Всего случаев критических состояний:	17 (100,0)	17 (100,0)	12 (100,0)
– перинатальный центр (стационар III уровня)	11 (64,7)	9 (53,0)	6 (50,0)
– стационар II уровня	4 (23,5)	5 (29,0)	4 (33,3)
– стационар I уровня	2,0 (11,8)	3 (18,0)	2 (16,7)
Жительница города	6 (35,3)	9 (53,0)	6 (50,0)
Жительница села	11 (64,7)	8 (47,0)	6 (50,0)
Возраст:			
18–19 лет	1 (5,8)	0 (0)	1 (8,0)
20–24 года	4 (23,5)	1 (5,8)	3 (25,0)
25–29 лет	4 (23,5)	8 (47,0)	3 (25,0)
30–34 года	3 (17,9)	5 (29,4)	2 (17,0)
35–39 лет	4 (23,5)	1 (5,8)	3 (25,0)
40–45 лет	1 (5,8)	2 (12,0)	0 (0)
Состоит в зарегистрированном браке	12 (70,5)	13 (76,4)	9 (75,0)
Брак не зарегистрирован	5 (29,5)	4 (23,6)	3 (25,0)
Домохозяйка	5 (29,0)	6 (35,0)	7 (58,0)
Трудоустроенная женщина	12 (71,0)	11 (65,0)	5 (42,0)
Образование:			
– высшее	5 (29,0)	7 (41,0)	4 (33,0)
– среднее	12 (71,0)	9 (53,0)	7 (58,0)
– начальное	0 (0)	1 (6,0)	1 (8,0)
Ранняя явка в женскую консультацию (до 12 нед беременности)	13 (76,6)	10 (58,8)	9 (75,0)
Состояла на учете в женской консультации	16 (94,0)	14 (82,0)	11 (92,0)
Не наблюдалась по беременности	1 (6,0)	3 (8,0)	1 (8,0)
Паритет беременности:			
– 1-я беременность	3 (18,0)	5 (29,0)	4 (33,0)
– 2-я беременность	6 (35,0)	3 (18,0)	1 (8,0)
– 3-я беременность	2 (12,0)	2 (12,0)	3 (25,0)
– 4-я беременность	2 (12,0)	0 (0)	2 (17,0)
– 5-я и более беременность	4 (23,0)	7 (41,0)	2 (17,0)
Аборты в анамнезе:			
– доля имеющих аборты в анамнезе среди всех женщин группы	8 (46,0)	5 (29,0)	6 (50,0)
– среди имеющих аборты в анамнезе: самопроизвольные	2 (25,0)	3 (60,0)	2 (33,0)
– среди имеющих аборты в анамнезе: медикаментозные	6 (75,0)	2 (40,0)	4 (67,0)
Экстрагенитальные заболевания	10 (58,0)	10 (58,0)	10 (83,0)
Гинекологические заболевания	9 (53,0)	11 (65,0)	9 (75,0)
Осложнения беременности	9 (53,0)	12 (71,0)	10 (83,0)
Способ родоразрешения:			
– оперативное (кесарево сечение)	12 (70,5)	13 (76,5)	11 (92,0)
– экстренное	7 (58,0)	11 (85,0)	10 (92,0)
– плановое	5 (42,0)	2 (15,0)	1 (8,0)
– самостоятельные роды	5 (29,5)	4 (23,5)	1 (8,0)
Органоуносящие операции:			
– доля имеющих органоуносящие операции среди всех женщин группы	9 (53,0)	6 (35,0)	8 (67,0)
– среди женщин с органоуносящими операциями в анамнезе: ампутация матки	5 (56,0)	1 (17,0)	4 (50,0)
– среди женщин с органоуносящими операциями в анамнезе: экстирпация матки	4 (44,0)	5 (82,0)	4 (50,0)
Общая кровопотеря:			
– 1000 мл	0 (0)	2 (11,7)	5 (42,0)
– 1000–1500 мл	6 (35,3)	4 (23,5)	1 (8,0)
– 1500–2000 мл	4 (23,5)	3 (17,7)	4 (33,0)
– 2000–3000 мл	7 (41,2)	5 (29,5)	2 (17,0)
– 3000–4000 мл	0 (0)	2 (11,7)	0 (0)
– 4000 мл и более	0 (0)	1 (5,8)	0 (0)
Основная причина случая «near miss»:			
– кровотечение	16 (94,0)	12 (70,5)	7 (58,0)
– септические осложнения	0 (0)	0 (0)	2 (17,0)
– преэклампсия/эклампсия	1 (5,9)	4 (23,7)	2 (17,0)
– тромбоз легочной артерии	0 (0)	1 (5,8)	0 (0)
– легочная гипертензия	0 (0)	0 (0)	1 (8,0)

после двух операций кесарева сечения с полным предлежанием плаценты и вращением плаценты в область рубца на матке.

Все 4 случая родов через естественный родовый путь (25 % от всех случаев «near miss») осложнились ранним или поздним гипотоническим кровотечением; в 4 случаях проведена лапаротомия с выполнением оргоуносящей операции – 3 случая экстирпации матки без придатков и 1 случай ампутации матки без придатков.

В 2016 г. кесарево сечение было проведено 13 женщинам (76,5 % от всех случаев «near miss»), в экстренном порядке – 11 (84,6 % от всех операций кесарева сечения). Показаниями к экстренному родоразрешению были в 4 случаях эклампсия и преэклампсия тяжелой степени, в 4 – ПОНРП, в 2 – предлежание плаценты с кровотечением, в 1 случае – острая внутриутробная гипоксия плода. В 2 случаях проведена релапаротомия, в ходе которой проводили перевязку маточных сосудов, внутренних подвздошных артерий без необходимого гемостатического эффекта, и операции были закончены экстирпацией матки без придатков. В одном случае произведена ампутация матки, в другом – экстирпация матки при предлежании плаценты и частичном вращении плаценты в область рубца на матке. В одном случае при проведении экстренной операции кесарева сечения по поводу ПОНРП был обнаружен подкапсульный разрыв левой доли печени. Произведена тампонада и ушивание разрыва. Один случай операции кесарева сечения осложнился тромбоэмболией легочной артерии, потребовавшей проведения длительной искусственной вентиляции легких.

В плановом порядке проведено 2 операции кесарева сечения (15,5 % от всех случаев «near miss»), которые закончились расширением объема вмешательства до экстирпации матки без придатков, в 1 случае из них – при проведении релапаротомии.

Показаниями для плановых операций кесарева сечения явился неполноценный рубец на матке у одной женщины после 2 операций кесарева сечения, у другой – после 3 операций кесарева сечения.

При проведении 4 (23,5 %) родов через естественный родовый путь в 2 случаях ранний и поздний послеродовой период осложнился гипотоническим кровотечением, в 2 – акушерской гематомой таза. В 1 случае проведена лапаротомия с проведением перевязки обеих маточных артерий, вскрытием и дренированием акушерской гематомы таза.

В 2017 г. оперативным путем родоразрешены 11 женщин (92 % от всех случаев «near miss»), из них по экстренным показаниям – 10 (92 % от всех операций кесарева сечения). Основными показаниями к операции кесарева сечения в экстренном порядке были: в 2 случаях – ПОНРП; в 1 случае – предлежание плаценты с кровотечением; в 3 случаях – клинически узкий таз; в 1 случае – преждевременное излитие вод при ножном предлежании плода; в 1 случае – острая внутриутроб-

ная гипоксия плода; в 1 случае – преждевременное излитие вод у женщины с легочной гипертензией неясной этиологии (оперативное родоразрешение по рекомендации кардиолога); в 1 случае – эклампсия. В 2 случаях проведена релапаротомия, в ходе которой произведена ампутация матки на 3-е и 8-е сутки после операции кесарева сечения. В 1 случае проведена ампутация матки при ПОНРП и множественной миоме матки; в 1 случае – ампутация матки по поводу гипотонии матки, сопровождавшейся спонтанным разрывом сосудов почки, забрюшинной гематомой (в ходе операции проведена также и нефрэктомия). В 3 случаях произведена экстирпация матки: в 1 случае – при операции кесарева сечения по поводу ПОНРП, осложнившейся гипокоагуляционным кровотечением; в 2 случаях – по поводу клинически узкого таза и атонии матки при оперативном родоразрешении.

В плановом порядке проведена 1 операция кесарева сечения (8 % от всех операций кесарева сечения) по поводу неполноценного рубца на матке после 2 операций кесарева сечения и предлежания плаценты с вращением плаценты в область рубца на матке, которая закончилась расширением объема вмешательства до экстирпации матки без придатков.

При проведении самостоятельных родов 1 случай (8 % от всех случаев «near miss») осложнился гипотоническим кровотечением в раннем послеродовом периоде и тяжелой анемией в послеродовом периоде, потребовавшей переливания эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

Обсуждение / Discussion

Таким образом, за анализируемый период 2015–2017 гг. случаев «near miss» в Рязанской области основным показанием для родоразрешения женщин в экстренном порядке явилась ПОНРП (11 из 28 операций кесарева сечения, проведенных в экстренном порядке, 39 %); второе место заняла тяжелая преэклампсия (5 из 28, 18 %). Основным показанием для родоразрешения женщин «near miss» в плановом порядке явилось истончение рубца на матке (7 из 8 плановых операций кесарева сечения, 87,5 %), причем 2 из 7 (28,6 %) истончений рубцов на матке – это сопровождавшее рубец на матке полное предлежание плаценты с вращением в области рубца. При родах через естественный родовый путь ведущей причиной развития критических состояний (8 из 10, 80 %) явилось послеродовое гипотоническое кровотечение.

В 2015 г., по нашим данным, частота критических акушерских состояний в Рязанской области составила 1,3 на 1000 родов.

По причине отсутствия единых данных по частоте «near miss» по стране анализ данного показателя проводится по отдельным округам, в частности, по центральному федеральному округу (ЦФО), в состав которого и входит Рязанская область. Согласно последнему на момент написания статьи аудиту критических состояний в Российской Федерации за 2016 г.,

в 2016 г. зарегистрировано 1800 случаев острой тяжелой материнской заболеваемости, частота критических акушерских состояний в ЦФО составила 8,6 на 1000 родов, в Рязанской области – 1,2 на 1000; согласно нашим данным за 2017 г. – 1,1 на 1000 родов, за 2017 г. коэффициент «near miss» составил 12:1.

Основные случаи «near miss» (56,5 %) произошли в стационаре III уровня вследствие своевременной госпитализации женщин в рамках трехуровневой системы оказания медицинской помощи матери и ребенку. На II уровне возникло 28 % случаев «near miss», на I уровне – 15 %, что явилось следствием недооценки определенных факторов риска развития случаев «near miss».

Все случаи критических состояний, произошедших в Рязанской области, разобраны на заседаниях врачебных комиссий медицинских организаций области с принятием управленческих решений с целью недопущения подобных ситуаций. Контроль и консультирование женщин по поводу критических состояний проводится дистанционным акушерским консультативным центром (ДАКЦ) с выездными анестезиолого-реанимационными акушерскими бригадами, работающими на базе ГБУ РО «ОКПЦ».

При оценке качества медицинской помощи экспертной комиссией оценивался амбулаторный и стационарный этап оказания медицинской помощи. На амбулаторном этапе в 72 % случаев медицинская помощь оказывалась без дефектов. В 22 % отмечено отсутствие наблюдения в динамике, в 8,6 % – недооценка диагностики осложнений беременности. Неполный объем диагностических мероприятий экстрагенитальных заболеваний выявлен в 8,6 % случаев. Терапию, не соответствующую протоколам, получали 11 % беременных; в 15,2 % случаев отмечено несвоевременное направление на госпитализацию.

При проверке стационарного уровня оказания медицинской помощи отсутствие дефектов обнаружено в 74 % случаев. В остальных случаях дефекты распределились следующим образом: недооценка степени тяжести – 11 %, нарушение маршрутизации – 13 %, недостатки диагностики и лечения – 15,2 %, отсутствие динамического наблюдения – 4 %. В 35 % случаев отмечено нарушение ответственности со стороны пациенток: поздняя первая явка – 13 %, отсутствие динамического наблюдения – 13 %, отказ от госпитализации – 8,6 %.

Факторы, которые могли бы предотвратить критические состояния: ранняя диагностика патологического процесса, строгое соблюдение алгоритмов и клинических рекомендаций (протоколов) критических состояний (33 %); своевременная госпитализация пациентки согласно трехуровневой системе маршрутизации (30 %); квалификация специалистов (8,6 %); при возникновении показаний – консультация узкими специалистами, использование дополнительных методов исследования по профилю (15 %); принятие во внимание клинических, лабораторных данных, заключений консультантов (4 %).

Заключение / Conclusion

Аудит случаев «near miss» дает возможность выявить причины развития критических состояний, дефекты в оказании медицинской помощи на всех этапах, тем самым способствуя разработке мероприятий для предотвращения данных ситуаций в будущем.

Лидирующее место среди всех критических акушерских ситуаций в Рязанской области, независимо от способа родоразрешения, занимают кровотечения, являвшиеся, в основном, осложнением операции кесарева сечения, проведенного преимущественно в экстренном порядке. Основным показанием для операции кесарева сечения в плановом порядке являлся рубец на матке, в том числе с предлежанием и вращением плаценты в область рубца; в экстренном порядке в большинстве случаев показанием являлась ПОНРП. Основной причиной развития состояния «near miss» после самостоятельных родов являлось гипотоническое кровотечение.

Таким образом, борьба с акушерскими кровотечениями является приоритетным направлением в работе акушерско-гинекологической службы Рязанской области, и по нашему мнению профилактика акушерских кровотечений заключается в следующем:

1. в прогнозировании и персонификации;
2. в соблюдении порядков, стандартов и клинических протоколов диагностики и лечения;
3. в обязательном соблюдении критериев, с помощью которых и определяются этапы оказания медицинской помощи, госпитализация беременных в акушерские стационары в соответствии со степенью риска;
4. в командной работе специалистов, оказывающих медицинскую помощь беременным, роженицам, родильницам;
5. в мультидисциплинарном подходе;
6. родоразрешение женщин с высоким риском массивных акушерских кровотечений следует проводить в плановом порядке с применением кровосберегающих технологий;
7. при развитии критического состояния в стационаре I/II уровня оказание медицинской помощи необходимо проводить совместно со специалистами выездных бригад ДАКЦ ГБУ РО «ОКПЦ».

Актуальной для Рязанской области остается разработка реабилитационных мероприятий для женщин, перенесших состояние «near miss», с целью профилактики отдаленных последствий критического состояния, перенесенного женщиной, для восстановления репродуктивного, психоэмоционального здоровья. Реабилитационные программы, свою очередь, можно рассматривать и как профилактику развития состояний «near miss» у женщин при последующих беременностях.

Для более углубленного изучения причин развития критических состояний возможно проведение конфиденциального аудита, который проводится путем анонимного анкетирования медицинского персонала,

оказывавшего медицинскую помощь женщине, непосредственно женщины, ее родственников. Данный тип аудита проводится независимо от традиционных комиссионных разборов состояний «near miss». Конфиденциальность при проведении аудита, обезличивание информации, отсутствие административной,

юридической ответственности, опрос женщины и ее родственников позволяют выявить реальные медицинские и немедицинские причины, приведшие к возникновению «near miss», разработать рекомендации для улучшения качества оказания медицинской помощи для конкретной медицинской организации.

Литература:

1. Доклад Министра здравоохранения Российской Федерации Вероники Скворцовой в Государственной Думе в рамках «Правительственного часа». Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2017/12/06>. [Дата доступа: 26.10.2018].
2. Souza J.P., Gulmezoglu A.M., Vogel J. et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8.
3. Say L., Pattinson R.C., Gülmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute

- maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2015;1:3. DOI: 10.1186/1742-4755-1-3. PMID: 15357863.
4. Буштырев В.А., Барина В.В., Заварзин П.Ж., Уманский М.Н. Клинический аудит материнских случаев near miss в ГБУ РО «ПЦ» в 2015 году. *Главный врач Юга России*. 2016;2 (49):16–21.
5. Мамонтова И.К., Шевлякова Т.В., Петрова Е.И. «Near miss» в акушерстве: место в оценке технологий здравоохранения, подходы к классификации и оценке. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;12(4):98–102. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.098-102.

References:

1. Report of the Minister of Health of Russian Federation Veronika Skvortsova in State Duma within the «Governmental hour». [Doklad Ministra zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii Veroniki Skvortsovoj v Gosudarstvennoj Dume v ramkah «Pravitel'stvennogo chasa»] (in Russ.). Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2017/12/06>. [Accessed: 26.10.2018].
2. Souza J.P., Gulmezoglu A.M., Vogel J. et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60686-8.
3. Say L., Pattinson R.C., Gülmezoglu A.M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute

- maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2015;1:3. DOI: 10.1186/1742-4755-1-3. PMID: 15357863.
4. Bushtyrev V.A., Barinova V.V., Zavarzin P.Zh., Umansky M.N. Clinical audit of maternal cases near miss in HRU RO «PC» in 2015. [Klinicheskij audit materinskih sluchae v GBU RO «PC» v 2015 godu. Glavnyj vrach YUga Rossii]. *Glavnyj vrach Yuga Rossii*. 2016;2(49):16–21 (in Russ.).
5. Mamontova I.K., Shevlyakova T.V., Petrova E.I. «Near miss» in obstetrics: classification, evaluation, and significance for healthcare technology assessment. [«Near miss» v akusherstve: mesto v ocenke tekhnologii zdravoohraneniya, podhody k klassifikacii i ocnke]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;12(4):98–102 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.098-102.

Сведения об авторах:

Мамонтова Ирина Константиновна – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ОКПЦ». Тел.: +7(910)9008445. E-mail: irinamamontova62@yandex.ru.

Шевлякова Тамара Валерьевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. дистанционным акушерским консультативным центром ГБУ РО «ОКПЦ». Тел.: +7(910)9025493. E-mail: doc-tamara@mail.ru.

Петрова Елена Игоревна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, главный врач ГБУ РО «ОКПЦ». Тел.: +7(910)9040309. E-mail: petrova.uzo@mail.ru.

About the authors:

Irina K. Mamontova – Obstetrician-gynecologist, Ryazan RCPC. Tel.: +7(910)9008445. E-mail: irinamamontova62@yandex.ru.

Tamara V. Shevlyakova – PhD, Obstetrician-gynecologist, Head of the Regional Obstetric Counseling Center, Ryazan RCPC. Tel.: +7(910)9025493. E-mail: doc-tamara@mail.ru.

Elena I. Petrova – PhD, Obstetrician-gynecologist, Physician-in-Chief, Ryazan RCPC. Tel.: +7(910)9040309. E-mail: petrova.uzo@mail.ru.

Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников

А.А. Позднякова¹, Л.А. Марченко¹, Н.К. Рунихина²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. академика Опарина, д. 4;

² ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Российский геронтологический научно-клинический центр»; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Для контактов: Анна Алексеевна Позднякова, e-mail: anna_pozd@mail.ru

Резюме

В настоящее время активно обсуждается связь преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий и смертности от них; однако по-прежнему остается актуальным вопрос раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этой категории больных. **Цель исследования:** оценить относительный сердечно-сосудистый риск (ССР) до и после проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с ПНЯ. **Материалы и методы.** Обследовано 170 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, из них 85 с ПНЯ и 85 с регулярным ритмом менструаций. Проведена оценка традиционных факторов риска развития ССЗ – статус курения, уровни систолического и диастолического артериального давления, холестерина (ХС), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, а также дополнительных биохимических (уровни аполипопротеина В – АпоВ, высокочувствительного С-реактивного белка – СРБ, мочевой кислоты, эндотелина-1) и функциональных (толщина комплекса интима–медиа – ТИМ правой и левой общей сонной артерии, показатель эндотелий-зависимой вазодилатации – ЭЗВД плечевой артерии) маркеров; проведен расчет степени ССР по относительной шкале SCORE до и после проведения ЗГТ в течение 12 мес. **Результаты.** При ПНЯ в 3,8 раза статистически чаще встречаются лица с умеренной степенью ССР по относительной шкале SCORE, в то время как среди женщин с сохраненной функцией яичников преобладают лица с низкой степенью риска. При этом у больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций в 4 раза статистически чаще отмечается наличие дополнительных биохимических и функциональных биомаркеров ССР (повышение содержания Апо В, высокочувствительного СРБ и мочевой кислоты в плазме крови, утолщение ТИМ общей сонной артерии с обеих сторон, снижение ЭЗВД плечевой артерии). Проведение циклической ЗГТ в течение 12 мес способствует коррекции липидного профиля (снижение ХС, ЛПНП) и показателя ЭЗВД плечевой артерии, а также снижению степени относительного ССР в целом. **Заключение.** Стойкий эстрогенный дефицит при ПНЯ является независимым фактором повышенного относительного риска развития ССЗ. Проводимая ЗГТ оказывает антиатерогенный, противовоспалительный, ангиопротективный эффекты, регулирует продукцию эндотелий-зависимых факторов вазоконстрикции и вазодилатации, приводя к снижению относительного риска развития ССЗ в целом.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, сердечно-сосудистый риск, эстрогенный дефицит, заместительная гормональная терапия

Статья поступила: 11.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 23.11.2018 г.; **принята к печати:** 20.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Для цитирования: Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):37–46. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046.

Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency

Anna A. Pozdnyakova¹, Larisa A. Marchenko¹, Nadezhda K. Runikhina²

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov, Health Ministry of Russian Federation;
4 Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia;

² Russian Gerontology Clinical Research Center, N.I. Pirogov
Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
16 First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Corresponding author: Anna A. Pozdnyakova, e-mail: anna_pozd@mail.ru

Abstract

Since recently, the association of premature ovarian insufficiency (POI) with an increased risk of mortality and morbidity caused by cardiovascular diseases (CVD) has been extensively discussed in the context of early detection and prevention of CVD in these patients. **Aim:** to evaluate the relative cardiovascular risk (CV risk) before and after hormone replacement therapy (HRT) in women with POI. **Materials and methods.** The study included 170 women aged from 18 to 40; among them, 85 women with POI and 85 women with regular periods. We evaluated the usual CV risk factors: smoking habits, arterial blood pressure, total cholesterol (TC), low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins; in addition, we determined apolipoprotein B (Apo B), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), uric acid, and endothelin-1, as well as the functional markers: the right and left carotid intima-media thickness (CIMT) and the brachial artery flow-mediated dilatation (FMD). The CV risk was calculated using the relative risk SCORE scale before and after HRT lasted for 12 months. **Results.** In the POI group, there were 3.8 times more women with a moderate CV risk (per the SCORE scale), whereas in the POI-free group, women with a low CV risk dominated. In addition, the levels of CV risk markers were 4-fold higher in patients with POI (high levels of Apo B, hs-CRP and uric acid, increased CIMT bilaterally, decreased FMD in the brachial artery). Cyclic HRT during 12 months contributed to the lipid profile normalization, decrease in TC, LDL and FMD in the brachial artery as well as to the decrease of relative CV risk in general. **Conclusion.** The estrogen deficiency in patients with POI is an independent factor in the increased relative risk of CVD. The HRT has anti-atherogenic, anti-inflammatory, and angioprotective effects, regulates the production of endothelium-dependent factors of vasoconstriction and vasodilation, leading to a reduction in the relative risk of CVD in general.

Key words: premature ovarian insufficiency, cardiovascular risk, estrogen deficiency, hormone replacement therapy

Received: 11.09.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 20.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):37–46 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046.

Введение / Introduction

С конца XIX века у женщин в возрасте до 40 лет прослеживается устойчивая тенденция к преждевременному старению яичников, при этом в 9 % случаев мы встречаемся с биохимическими и скрытыми формами преждевременного развития эстрогенного дефицита, а в 1 % случаев – с полной формой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), характеризующейся вторичной гипергонадотропной аменореей в сочетании с дефицитом продукции эстрогенов и андрогенов на фоне крайне низкого уровня антимюллерова гормона.

В настоящее время в результате многочисленных исследований показано, что ПНЯ и ранняя менопауза являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертности от них. Эти данные документально подтверждаются результатами 3 крупных метаанализов, проведенных с 2014 по 2016 гг. [1–3]. Наиболее масштабным из них является исследование, выполненное Т. Мика с соавт., включившее 297496 женщин, у которых выявлено 44962 случая ССЗ и/или смерти от них [3]. Оценку относительного риска проводили с учетом вмешивающихся (возраст, курение, уровень липидов и артериального давления) и дополнительных (индекс массы тела, семейный анамнез по ССЗ и заместительная гормонотерапия) факторов. Авторами показано, что у женщин с ПНЯ и ранней менопаузой относительный риск развития ССЗ в целом составляет 1,56 (95 % ДИ = 1,08–2,26), ишемической болезни сердца (ИБС) – 1,50 (95 % ДИ = 1,28–1,76), инсульта – 1,23 (95 % ДИ = 0,98–1,53). Наряду с этим относительный риск смертности от ССЗ в целом составляет 1,19 (95 % ДИ = 1,08–1,31), от ИБС – 1,11 (95 % ДИ = 1,03–1,20), от инсульта – 0,99 (95 % ДИ = 0,92–1,07) и от всех причин – 1,12 (95 % ДИ = 1,03–1,21).

В России для скрининга сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц моложе 40 лет принято использовать относительную шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation – систематическая оценка коронарного риска), оценивающую 10-летний риск смерти от фатальных сердечно-сосудистых осложнений на основании данных о статусе курения, уровнях холестерина (ХС) и систолического артериального давления (АД) [4]. В последние годы активно обсуждается роль маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и наличия субклинического атеросклероза в качестве дополнительных факторов ССР, в связи с чем в нашей работе мы изучали не только традиционные факторы (статус курения, уровень АД и содержание липидов), но и новые биомаркеры и методы визуализации, позволяющие выявить субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: оценить относительный ССР до и после проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с ПНЯ.

Материалы и методы / Materials and methods

Основную группу составили 85 женщин с ПНЯ в возрасте от 18 до 40 лет. Критерии включения в исследование: вторичная аменорея в течение 6 мес и более, значения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 25 МЕ/л при двукратном определении с интервалом 4 нед [5]. Критерии исключения: первичная гипергонадотропная аменорея, нормогонадотропная аменорея, ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химио-, лучевая терапия в анамнезе), тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), наличие онкологических заболеваний, нарушение функции печени и/или почек, наличие тромбозов в анамнезе, осложненное течение ранее диагностированного атеросклероза, прием гормональных препаратов менее чем за 3 мес до исследования, а также прием препаратов, влияющих на липидный обмен. В контрольную группу вошли 85 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и уровнем ФСГ < 12 МЕ/л. Группы обследованных женщин были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

При сборе клиничко-анамнестических данных учитывали наличие отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, статус курения рассценивали как положительный при курении хотя бы 1 сигареты в сутки или бросивших курить менее 1 года назад. ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Систолическое и диастолическое АД определяли с помощью автоматического электронного тонометра с соблюдением Национальных рекомендаций РМОАГ и ВНОК от 2010 г. [6]. Значение АД свыше 140/90 мм рт. ст. свидетельствовало о наличии артериальной гипертензии.

Отбор проб крови для исследования производили из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после приема пищи) в ранней пролиферативной фазе менструального цикла.

Определение содержания ФСГ, эстрадиола (Е2) и инсулина выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием наборов реагентов фирмы Siemens (США). Полученные значения гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лаборатории.

При оценке традиционных маркеров ССР определяли уровни основных показателей липидного обмена – ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности спектрофотометрическим и турбидиметрическим методами на автоматических биохимических анализаторах ВА-400 и А-25 (BioSystems, Испания) с использова-

нием реагентов фирмы BioSystems (Испания). Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

$$КА = (ХС - ЛПВП)/ЛПВП.$$

В качестве дополнительных биохимических маркеров у всех участниц исследования оценивали содержание аполипопротеина А1 (Апо А1) и аполипопротеина В (Апо В), мочевой кислоты, глюкозы и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) спектрофотометрическим и турбидиметрическим методами на автоматических биохимических анализаторах ВА-400 и А-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания), а также исследовали уровень эндотелина-1 посредством иммуноферментного анализа с применением реагентов Biomedica (Австрия). Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (англ. – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину) рассчитывали по формуле:

$$HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Оценку дополнительных функциональных маркеров проводили на основе измерения показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии на фоне пробы с реактивной гиперемией (увеличение интенсивности кровоснабжения органа после временного прекращения кровотока в нем) и определения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) правой и левой общих сонных артерий с помощью метода триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 5–13 МГц системы «Vivid 7 GE» (цифровой многопрофильный программируемый ультразвуковой сканер). Значение ЭЗВД определяли, измеряя диаметр плечевой артерии справа до и после (через 60 с) 5-минутной компрессии сосуда манжетой сфигмома-

нометра с давлением, превышающим систолическое АД на 20–30 мм рт. ст. Показатель ЭЗВД рассчитывали как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному диаметру. ТИМ измеряли в автоматическом режиме при ультразвуковом сканировании на расстоянии 10 мм до бифуркации правой и левой общей сонной артерии.

Интерпретацию полученных результатов исследования маркеров ССР проводили в соответствии с Национальными рекомендациями «Кардиоваскулярная профилактика, 2017» и Рекомендациями ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [4, 7].

Стратификацию ССР выполняли по относительной шкале SCORE (рис. 1), применяемой для лиц моложе 40 лет, на основании статуса курения, уровней систолического АД и ХС. Риск считается низким, если при проекции данных о пациенте на карту SCORE он составляет < 1 %, средним – от 1 до 5 %, высоким – от 5 до 10 % и очень высоким – ≥ 10 % [4].

После первичного обследования при отсутствии противопоказаний всем женщинам с ПНЯ была рекомендована ЗГТ в циклическом режиме (первые 14 дней – 2 мг эстрадиола, затем 14 дней – 2 мг эстрадиола в сочетании с 10 мг дидрогестерона) в течение 12 мес с последующим определением гормонального статуса, значений биохимических и функциональных маркеров, а также степени ССР по относительной шкале SCORE.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 21.0. Для описания количественных признаков с помощью вариационной статистики рассчитывали среднее значение (М) и среднеквадратическое отклонение (σ), результаты которых в данной работе представлены в виде М ± σ. Для качественных

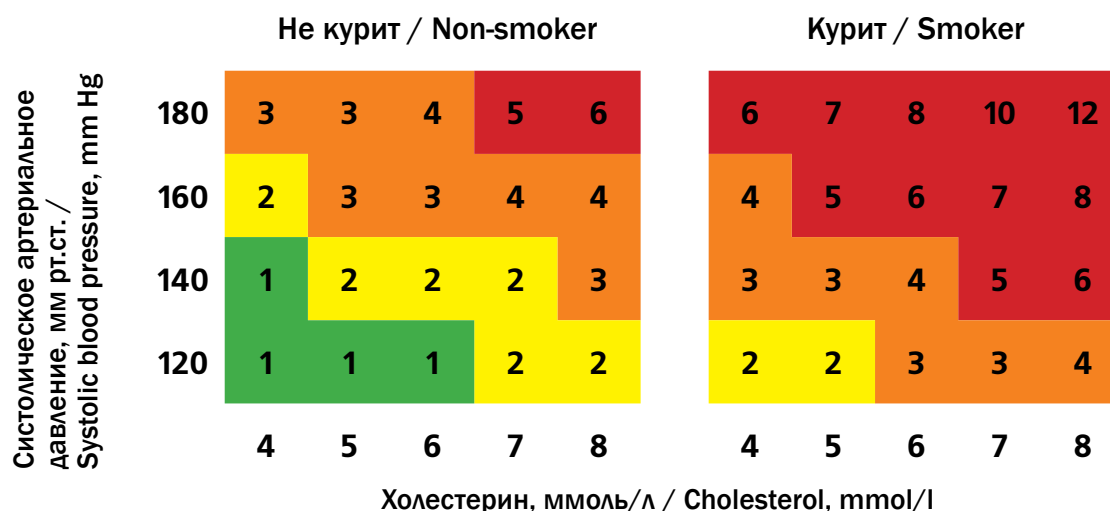


Рисунок 1. Шкала относительного риска SCORE.

Figure 1. The SCORE relative risk scale.

данных определяли показатели частоты (%). После определения нормальности распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова проводили сравнительный анализ количественных данных в группах. При нормальном типе распределения различия между группами оценивали с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента, при отличном от нормального – с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Межгрупповое сравнение качественных показателей осуществляли с помощью теста χ^2 , выполняемого на основе построения таблиц сопряженности «2 × 2». Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты / Results

Средний возраст женщин в основной группе составил $33,1 \pm 5,2$ лет, в контрольной группе – $31,9 \pm 4,6$ лет ($p = 0,098$).

Высокий уровень ФСГ в сыворотке крови у больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций ($74,7 \pm 35,7$ МЕ/л против $6,0 \pm 0,7$ МЕ/л; $p < 0,001$) на фоне низкой концентрации эстрадиола ($58,4 \pm 26,7$ пмоль/л против $180,9 \pm 8,4$ пмоль/л; $p < 0,001$) соответствовал функциональному состоянию гипоталамо–гипофизарно–яичниковой оси в исследуемых группах.

Все обследованные пациентки с ПНЯ предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи (100 %). Клинические проявления эстрогенного дефицита (сухость во влагалище, диспареуния, сексуальная дисфункция, психоэмоциональные расстройства, обменно-эндокринные нарушения) выявлены в 49,4 % случаев. Первичным

бесплодием страдали 33 (38,8 %) пациентки, вторичным – 31 (36,5 %). У всех женщин в контрольной группе был регулярный ритм менструаций, нарушений со стороны репродуктивной системы обнаружено не было.

Оценка традиционных факторов сердечно-сосудистого риска / Assessment of traditional cardiovascular risk factors

Исследованные группы статистически не различались по ИМТ, который в среднем составил $23,2 \pm 4,0$ кг/м² у пациенток с ПНЯ и $22,7 \pm 2,9$ кг/м² у женщин с регулярным ритмом менструаций ($p = 0,922$), а также по доле лиц с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25 кг/м²) – 25,9 % против 13 % ($p = 0,2$) (табл. 1).

Положительный статус курения одинаково часто ($p = 0,6$) отмечали среди женщин основной и контрольной групп – 20 (20 %) и 14 (16,5 %). Неблагоприятный семейный анамнез по ССЗ был выявлен у 3 (3,5 %) больных с ПНЯ и у 6 (7,1 %) здоровых женщин ($p = 0,6$).

Средний уровень систолического АД был статистически выше в основной группе по сравнению с контрольной, составляя $117,1 \pm 7,9$ мм рт. ст. против $113,3 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p = 0,0006$); наряду с этим значения диастолического АД статистически не различались (табл. 1). У 5 (5,9 %) пациенток с ПНЯ отмечено высокое нормальное АД ($130–139/85–89$ мм рт. ст.), что не было статистически значимо в сравнении с контрольной группой.

Изучение показателей липидного профиля, рекомендуемых современными руководствами в качестве традиционных факторов риска развития ССЗ, показало, что у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами

Таблица 1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Table 1. Traditional cardiovascular risk factors.

Фактор риска / Risk factor	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	Уровень значимости p / Level of significance p
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	$23,2 \pm 4,0$	$22,7 \pm 2,9$	0,922
Доля лиц с ИМТ > 25 кг/м ² , % / Percentage of patients with BMI > 25 kg/m ²	25,9	13	0,2
Курение, % / Smoking, %	20	16,5	0,6
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, % / Positive family history of CVD, %	3,5	7,1	0,6
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	$117,1 \pm 7,9$	$113,0 \pm 5,9$	0,0006
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	$73,5 \pm 5,9$	$72,4 \pm 5,0$	0,1
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	$5,33 \pm 0,98$	$4,74 \pm 0,78$	$< 0,0001$
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	$2,82 \pm 0,81$	$2,32 \pm 0,56$	$< 0,0001$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	$1,75 \pm 0,45$	$1,69 \pm 0,34$	0,311
Коэффициент атерогенности / Atherogenic index	$2,22 \pm 0,95$	$1,88 \pm 0,54$	0,023
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	$1,0 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,4$	0,983

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление.

Note: CVD – cardiovascular diseases; BP – blood pressure.

с регулярным ритмом менструаций статистически выше уровень ХС ($5,33 \pm 0,98$ ммоль/л против $4,74 \pm 0,78$ ммоль/л; $p < 0,0001$), ЛПНП ($2,82 \pm 0,81$ ммоль/л против $2,32 \pm 0,56$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и КА ($2,22 \pm 0,95$ против $1,88 \pm 0,54$; $p = 0,023$). При этом значения ТГ и ЛПВП статистически не различались (табл. 1).

Сердечно-сосудистый риск по относительный шкале SCORE / Cardiovascular risk according relative SCORE scale

На основании полученных результатов оценки уровней ХС, систолического АД и сведений о курении была проведена стратификация ССР по относительной шкале SCORE, которая показала, что среди пациенток с ПНЯ статистически чаще встречались лица с умеренной степенью риска (49,4 % случаев против 12,9 %; $p < 0,001$) и статистически меньше была доля лиц с низкой степенью риска (50,6 % против 87,1 %; $p < 0,001$) в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций.

Оценка дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска / Assessment of additional markers of cardiovascular risk

Известно, что у лиц молодого возраста с низкой и умеренной степенью риска по относительной шкале SCORE высока вероятность недооценки ССР и, как следствие, выбор неправильной тактики ведения пациента (пренебрежение необходимостью назначения ЗГТ). В связи с этим был проведен учет дополнительных (биохимических и функциональных) маркеров риска развития ССЗ.

При расширенном изучении показателей липидного обмена у больных с ПНЯ выявлено статистически значимое повышение уровня Апо В в сравнении с женщинами из контрольной группы – $90,7 \pm 24,2$ мг/дл и $84,6 \pm 21,4$ мг/дл, соответственно ($p = 0,048$). Также отмечено, что у женщин в основной группе статистически значимо выше, чем у женщин с регулярным ритмом менструаций, содержание биомаркера воспаления – высокочувствительного СРБ ($1,35 \pm 1,86$ мг/л против $0,77 \pm 1,09$ мг/л; $p = 0,001$) и показателя пуринового обмена – мочевой кислоты ($220,5 \pm 54,0$ мкмоль/л против $191,1$ мкмоль/л; $p = 0,002$). При этом различий между группами по другим параметрам липидного (значения Апо А1) и углеводного (концентрации глюкозы и инсулина, индекс НОМА-IR) обменов, а также по уровню биомаркера эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) не установлено (табл. 2).

Оценка дополнительных функциональных маркеров субклинического атеросклероза выявила статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение показателя ЭЗВД плечевой артерии при ПНЯ ($11,61 \pm 3,93$ %) в сравнении с таковым у женщин с регулярным ритмом менструаций ($14,82 \pm 3,77$ %). Величина ТИМ с обеих сторон была статистически выше у больных в основной группе ($0,61 \pm 0,08$ мм справа; $0,61 \pm 0,09$ мм слева) в сравнении с контрольной ($0,55 \pm 0,07$ мм справа; $0,55 \pm 0,08$ мм слева) группой (табл. 3). У 3 женщин с ПНЯ обнаружены локальные однородные гипозохогенные структуры в области бифуркации общей сонной артерии, характеризующиеся как начальная стадия формирования атеросклеротических бляшек. Во всех случаях стеноз просвета сосуда

Таблица 2. Дополнительные биохимические и функциональные маркеры сердечно-сосудистого риска.

Table 2. Additional biochemical and functional markers of cardiovascular risk.

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group (n = 85)	Контрольная группа / Control group (n = 85)	Уровень значимости p / Level of significance p
Аполипопротеин А1, мг/дл / Apolipoprotein A1, mg/dl	$174,7 \pm 56,0$	$178,9 \pm 59,3$	0,628
Аполипопротеин В, мг/дл / Apolipoprotein B, mg/dl	$90,7 \pm 24,1$	$84,6 \pm 21,4$	0,048
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$5,1 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,5$	0,477
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, mIU/ml	$7,8 \pm 3,4$	$7,9 \pm 3,8$	0,886
Индекс НОМА-IR / HOMA-IR index	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,9$	0,717
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л / High-sensitivity C-reactive protein, mg/l	$1,35 \pm 1,86$	$0,77 \pm 1,09$	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, mcmol/l	$220,5 \pm 54,0$	$191,5 \pm 49,5$	0,002
Эндотелин-1, фмоль/л / Endothelin-1, fmol/l	$0,94 \pm 0,86$	$0,54 \pm 0,25$	0,088
Эндотелий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	$11,61 \pm 3,93$	$14,82 \pm 3,77$	$< 0,0001$
Толщина комплекса интима–медиа справа, мм / Intima–media complex thickness on the right, mm	$0,61 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,07$	$< 0,0001$
Толщина комплекса интима–медиа слева, мм / Intima–media complex thickness on the left, mm	$0,61 \pm 0,09$	$0,55 \pm 0,08$	$< 0,0001$

Таблица 3. Традиционные и дополнительные маркеры сердечно-сосудистого риска до и после заместительной гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников.

Table 3. Traditional and additional markers of cardiovascular risk before and after hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure.

Показатель / Parameter	Исходно / Baseline (n = 85)	Через 12 мес ЗГТ / Over 12 months of HRT (n = 52)	Уровень значимости p / Level of significance p
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	117,7 ± 7,5	114,5 ± 5,5	0,0005
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	74,2 ± 5,9	73,6 ± 5,4	0,049
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,38 ± 0,96	4,88 ± 0,99	0,002
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,6	0,5
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoproteins, mmol/l	2,78 ± 0,75	2,48 ± 0,64	0,009
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoproteins, mmol/l	1,73 ± 0,39	1,78 ± 0,46	0,55
Коэффициент атерогенности / Atherogenic index	2,2 ± 0,96	1,87 ± 0,74	0,02
Аполипопротеин А1, мг/дл / Apolipoprotein A1, mg/dl	184,1 ± 53,3	163,0 ± 60,4	0,02
Аполипопротеин В, мг/дл / Apolipoprotein B, mg/dl	92,6 ± 26,5	80,7 ± 24,1	0,01
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л / High-sensitivity C-reactive protein, mg/l	1,54 ± 2,05	1,03 ± 1,48	0,12
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/l	227,59 ± 48,77	217,99 ± 57,95	0,01
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,5	0,01
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, μIU/ml	7,97 ± 3,56	9,38 ± 4,92	0,1
Индекс HOMA-IR / HOMA-IR index	1,87 ± 0,87	2,12 ± 1,08	0,354
Эндотелий-зависимая вазодилатация, % / Endothelium-dependent vasodilation, %	10,96 ± 4,11	12,86 ± 2,86	0,002
Толщина комплекса интима–медиа справа, мм / Intima–media complex thickness on the right, mm	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,09
Толщина комплекса интима–медиа слева, мм / Intima–media complex thickness on the left, mm	0,60 ± 0,09	0,59 ± 0,09	0,15

не был гемодинамически значимым. Подобной ультразвуковой картины поражения сосудов в контрольной группе выявлено не было.

Анализ частоты отклонений биомаркеров от нормативных значений, рассматриваемых в качестве дополнительных факторов ССР [4, 7], показал, что одновременное наличие биохимических и функциональных маркеров (повышение содержания Апо В, высокочувствительного СРБ и мочевой кислоты в плазме крови, утолщение ТИМ общей сонной артерии с обеих сторон, снижение ЭЗВД плечевой артерии) достоверно чаще встречалось у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций (18,8 % против 4,7 %; $p = 0,007$). Таким образом, у данной категории больных может быть недооценен относительный ССР, рассчитанный исходно только на основании относительной шкалы SCORE.

Проведение заместительной гормональной терапии / Hormone replacement therapy

На следующем этапе исследования оценивали лечебное воздействие циклической ЗГТ (первые 14 дней – 2 мг эстрадиола, затем 14 дней – 2 мг эстради-

ола в сочетании с 10 мг дидрогестерона), которую проводили в непрерывном режиме на протяжении 12 мес, на динамику значений биохимических и функциональных маркеров ССР у женщин с ПНЯ. Из 85 участниц исследования терапию на протяжении 3 мес получили 75 (88,2 %) пациенток, 6 мес – 70 (82,4 %), 9 мес – 65 (76,5 %), и лишь 52 (61,2 %) женщины достигли конечной точки лечения и подверглись углубленному анализу эффективности проводимой ЗГТ. Основной причиной низкой приверженности к лечению в 30,3 % (10/33) случаев явилась боязнь последствий терапии гормонами (развитие онкологических заболеваний, тромбозэмболических осложнений, повышение массы тела), в 27,3 % (9/33) – редукция симптомов на фоне лечения, в 24,2 % (8/33) – необходимость ежедневного приема препарата, в 12,1 % (4/33) – высокая стоимость препарата. Две пациентки (6,1 %) не смогли дать объяснений причины самостоятельного прекращения назначенного лечения.

После первого цикла проведенной терапии все пациентки ($n = 52$), страдающие вторичной аменореей, отмечали наличие закономерной менструально-подобной ответной реакции; из них у одной пациентки

в течение первого месяца приема препарата наблюдались ациклические кровянистые выделения. На втором месяце лечения для всех больных ($n = 52$) было характерно исчезновение приливов и значительное повышение качества жизни – снижение тревоги, депрессии, раздражительности, повышение либидо, исчезновение сухости во влагалище.

Результаты контрольного обследования пациенток с ПНЯ показали, что проведение ЗГТ на протяжении 12 мес способствовало статистически значимому ($p = 0,003$) снижению уровня ФСГ (с $82,4 \pm 37,6$ до $49,5 \pm 19,4$ МЕ/л) с одновременным повышением значений эстрадиола (с $64,9 \pm 27,3$ до $141,7 \pm 132,9$ пмоль/л).

Анализ традиционных биомаркеров ССР свидетельствовал о статистически значимом снижении систолического АД (с $117,7 \pm 7,5$ до $114,5 \pm 5,5$ мм рт. ст.; $p = 0,0005$) и диастолического АД (с $74,2 \pm 5,9$ до $73,6 \pm 5,4$ мм рт. ст.; $p = 0,049$), а также снижении значений ХС (с $5,38 \pm 0,96$ до $4,88 \pm 0,99$ ммоль/л; $p = 0,002$), ЛПНП (с $2,78 \pm 0,75$ до $2,48 \pm 0,64$ ммоль/л; $p = 0,009$) и КА (с $2,2 \pm 0,96$ до $1,87 \pm 0,74$; $p = 0,02$). Среди дополнительных биохимических факторов отмечено снижение содержания Апо В (с $92,6 \pm 26,5$ до $80,7 \pm 24,1$ ммоль/л; $p = 0,022$), Апо А1 (с $184,1 \pm 53,3$ до $163,0 \pm 60,4$ ммоль/л; $p = 0,036$), мочевой кислоты (с $227,59 \pm 48,77$ до $217,99 \pm 57,95$ мкмоль/л; $p = 0,01$) и глюкозы (с $5,2 \pm 0,5$ до $5,5 \pm 0,5$ ммоль/л; $p = 0,01$). При этом не было выявлено статистически значимых изменений уровней высокочувствительного СРБ, инсулина и индекса НОМА (табл. 3).

При контрольной оценке функциональных маркеров состояния сердечно-сосудистой системы установлено статистически значимое увеличение показателя ЭЗВД с $10,96 \pm 4,11$ % до $12,85 \pm 2,86$ % ($p = 0,005$). Наряду с этим снижение величины ТИМ с обеих сторон не было статистически значимым ($p > 0,05$) (табл. 3).

При сравнении исходного риска развития ССЗ и на фоне проводимой ЗГТ по относительной шкале SCORE было выявлено его статистически значимое снижение у пациенток с ПНЯ. Таким образом, после лечения доля женщин с низким риском увеличилась с 48,1 до 75 % ($p < 0,0001$), а с умеренным риском снизилась с 51,9 до 25 % ($p < 0,0001$), что наглядно подтверждает целесообразность проведения ЗГТ не только с профилактической, но и лечебной целью.

Обсуждение / Discussion

Впервые в 1978 г. по результатам проведенного Фремингемского исследования Т. Gordon и соавт. сообщили о влиянии возраста выключения функции яичников на риск развития ССЗ [8]. Однако в настоящее время, несмотря на доказанную роль эстрогенного дефицита в повышении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий у женщин с ранней (в возрасте до 45 лет) и своевременной естественной менопаузой, остаются ограниченными данные рандомизированных контролируемых исследований о

риске развития и возможности профилактики ССЗ с помощью ЗГТ у женщин со спонтанной ПНЯ.

Несмотря на то что в систематическом обзоре 2017 г., который включил 12 исследований (4 рандомизированных клинических и 8 когортных) с участием 806 женщин с ПНЯ, обсуждается влияние ЗГТ эстрогенами на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и патологию костной ткани, авторы приходят к заключению, что полновесные выводы об истинном влиянии экзогенно вводимых половых стероидов сделать крайне трудно из-за использования в большинстве исследований в основном суррогатных маркеров оценки кардиальных рисков, а также гетерогенности обследуемых групп и используемых препаратов, включая их дозы и пути введения [9].

В то время как крупномасштабные эпидемиологические исследования, оценивающие конечные точки ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт и др.), позволяют судить об истинной роли длительного дефицита половых гормонов в генезе развития атеросклероза и его осложнений, одним из основных путей профилактики сердечно-сосудистых событий является расчет возможного ССР, который проводится в нашей стране на основании общепринятой шкалы SCORE с учетом возраста, пола, статуса курения, уровней систолического АД и общего холестерина. Следует отметить, что согласно современным рекомендациям ведущих североамериканских, европейских и российских сообществ акушеров-гинекологов и кардиологов, стойкий эстрогенный дефицит рассматривается в качестве дополнительного фактора риска развития ССЗ [10–13].

Согласно полученным нами результатам исследования степени 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений по относительной шкале SCORE, среди женщин с ПНЯ в 3,8 раза чаще ($p = 0,001$) встречаются лица с умеренной степенью ССР в сравнении с женщинами того же возраста с сохраненной функцией яичников. Подобные данные были получены J. Christ с соавт., показавшими, что у женщин с ПНЯ также значительно повышен 30-летний риск сердечно-сосудистых событий по Фремингемской шкале в сравнении с оптимальным риском [14].

Несмотря на то что современные руководства по ведению женщин с ПНЯ регламентируют длительный непрерывный прием ЗГТ по крайней мере до возраста наступления своевременной менопаузы, в нашем исследовании до конечной точки лечения дошли 61,2 % (52/85) женщин. Причины преждевременного прекращения терапии изложены выше. Подобная низкая приверженность к лечению, достигающая 53 %, наблюдается и в других исследованиях [15].

Проведенная нами в течение 12 мес ЗГТ позволила снизить почти в 2 раза (с 51,9 до 25 %) долю пациенток с умеренной степенью риска, что может быть связано со значимым снижением уровня ХС и систолического АД на фоне лечения. Данные о положительном влиянии на уровень систолического АД

использования натурального эстрогена в сочетании с микронизированным прогестероном в циклическом режиме в сравнении с этинилэстрадиолом в комбинации с норэтистероном в непрерывном режиме были получены в работе J.P. Langrish с соавт. По мнению авторов исследования, проведение ЗГТ снижает концентрации ангиотензина II и креатинина в крови без изменения концентрации альдостерона, что указывает на меньшую активацию системы ренин-ангиотензина с помощью ЗГТ и более благоприятное влияние на функцию почек по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами [15]. P. Collins с соавт. также рекомендуют отдавать предпочтение назначению ЗГТ в качестве краткосрочной и долгосрочной терапии для восполнения дефицита половых стероидов [16]. Однако для женщин, нуждающихся в предохранении от беременности, следует использовать контрацептивы, в состав которых входят натуральные эстрогены [17].

Полученные нами данные о положительном влиянии проводимой ЗГТ на снижение риска развития ССЗ согласуются с результатами исследования, в котором

был проведен расчет степени ССР с учетом проведения ЗГТ. Авторами показано, что прием эстрогенов приводит к снижению риска развития ССЗ на 0,16 % на каждый год проведения гормонотерапии, в то время как пренебрежение лечением повышает ССР на 0,2 % ежегодно [15].

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют не только о неблагоприятных изменениях биохимических (повышение уровней ХС, ЛПНП, Апо В) и функциональных (увеличение ТИМ общих сонных артерий с обеих сторон, снижение показателя ЭЗВД) маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне стойкого эстроген-дефицитного состояния, но и о повышении относительного 10-летнего ССР, рассчитанного по шкале SCORE (в 3,8 раза чаще встречаются лица с умеренным ССР среди больных с ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций). Проведение ЗГТ в течение 12 мес способствует двукратному снижению доли пациенток с умеренным долгосрочным ССР.

Литература:

- Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178–86.
- Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q., Tao F.B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric.* 2016;19(1):27–36.
- Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–76. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):7–122.
- Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии.* 2010;(3):5–27.
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978;89:157–61.
- Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017;58(3):413–25.
- The 2017 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728–53.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e134–e141.
- Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. European Menopause and Andropause Society position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010;67(1):91–3.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Менопауза_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf. [Дата доступа: 23.11.2018].
- Christ J.P., Gunning M.N., Palla G. et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018;109(4):594–600.
- Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E. et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 2009;53:805–11.
- Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric.* 2016;19:329–36.
- Hamoda H. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health.* 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358.
- with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–76. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national guidelines. [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2018; 23 (6): 7–122 (in Russ.).
- Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency.

References:

- Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37.
6. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii (Rekomendacii rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii i vserossijskogo nauchnogo obshchestva kardiologov)]. *Sistemnye gipertenzii.* 2010;(3):5–26 (in Russ.).
 7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
 8. Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978;89:157–61.
 9. Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017;58(3):413–25.
 10. The 2017 Hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728–53.
 11. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 698: hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017;129(5):e134–e141.
 12. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. European Menopause and Andropause Society position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010;67(1):91–3.
 13. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. Menopause and menopausal status in women. Clinical guidelines. [Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendacii.]. *Moskva*, 2016. 45 p (in Russ.). Available at: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshchiny.pdf. [Accessed: 23.11.2018].
 14. Christ J.P., Gunning M.N., Palla G. et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2018;109(4):594–600.
 15. Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E. et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 2009;53:805–11.
 16. Collins P., Webb C.M., de Villiers T.J. et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric.* 2016;19:329–36.
 17. Hamoda H. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health.* 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358.

Сведения об авторах:

Позднякова Анна Алексеевна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Тел.: +7(916)2764029. E-mail: anna_pozd@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-0850>.

Марченко Лариса Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)5314444. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Рунихина Надежда Константиновна – д.м.н., зам. директора ОСП ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ «Российский геронтологический научно-клинический центр». Тел.: +7(916)1199377. E-mail: runishi@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>. Scopus Author ID: 6507563624.

About the authors:

Anna A. Pozdnyakova – Postgraduate Student, Department of Gynecological Endocrinology, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF. Tel.: +7(916)2764029. E-mail: anna_pozd@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-0850>.

Larisa A. Marchenko – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF. Tel.: +7(495)5314444. E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru.

Nadezhda K. Runikhina – MD, PhD, Deputy Director, Russian Gerontology RGCRC, N.I. Pirogov RNRMU HM of RF. Tel.: +7(916)1199377. E-mail: runishi@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>. Scopus Author ID: 6507563624.

Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения

В.С. Белоусова¹, А.Н. Стрижаков¹, Е.В. Тимохина¹, О.А. Свитич²,
И.М. Богомазова¹, Е.Г. Пицхелаури¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казённый переулок, д. 5А

Для контактов: Вера Сергеевна Белоусова, e-mail: desdemosha@mail.ru

Резюме

Преждевременные роды остаются важной проблемой акушерства, поскольку они являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время основные исследования направлены на понимание патогенеза преждевременного прерывания беременности. Многочисленные исследования полиморфизма генов цитокинов показали, что для женщин с преждевременными родами характерно наличие провоспалительных доминантных аллелей этих генов, что приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе и запускает процесс преждевременного прерывания беременности. Также ведутся исследования генома женщин с преждевременными родами на наличие генов, отвечающих за продолжительность периода гестации. Понимание патогенеза преждевременных родов позволит проводить профилактику этого осложнения беременности, что приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: преждевременные роды, патогенез, полиморфизм генов, цитокины, геном

Статья поступила: 05.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 12.10.2018 г.; **принята к печати:** 18.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Свитич О.А., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):47–51. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.047-051.

Preterm birth: from understanding of pathogenesis to pregnancy management

Vera S. Belousova¹, Alexander N. Strizhakov¹, Elena V. Timokhina¹,
Oksana A. Svitich², Irina M. Bogomazova¹, Elena G. Pitskhelauri¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

² Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov;
5A Malyi Kazennyi byst., Moscow 105064, Russia

Corresponding author: Vera S. Belousova, e-mail: desdemosha@mail.ru

Abstract

Preterm birth is an important issue in the current obstetrics as it is associated with perinatal morbidity and mortality. Today, most studies are aimed at understanding of the pathogenesis of preterm delivery. The known data on cytokine gene polymorphism indicate that in women with preterm birth, the presence of pro-inflammatory dominant alleles is typical. This may lead to increased production of pro-inflammatory cytokines in the utero-placental complex and may also initiate preterm delivery. At present, studies are under way to identify genes that determine the duration of the gestation period. A better understanding of the preterm birth pathogenesis is expected to help prevent this unfortunate outcome and decrease perinatal morbidity and mortality.

Key words: preterm birth, pathogenesis, gene polymorphism, cytokines, genome

Received: 05.09.2018; **in the revised form:** 12.10.2018; **accepted:** 18.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Svitich O.A., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Preterm birth: from understanding of pathogenesis to pregnancy management. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):47–51 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.047-051.

Введение / Introduction

Преждевременные роды (ПР) – проблема акушерства, которая остается актуальной многие годы, и связано это с тем, что до сих пор, несмотря на многочисленные исследования, не удается понять причину и выявить патогенез этого осложнения беременности.

В настоящее время достигнуты значительные результаты в снижении частоты ПР, которая в развитых странах не превышает 10–15 % [1]. Однако ежегодно в мире рождается около 15 млн недоношенных детей [2]. Недоношенные дети представляют серьезную проблему не только для здравоохранения, но и для общества, поскольку у этих детей высокая частота соматических, психомоторных и когнитивных нарушений. Даже дети, рожденные на относительно благоприятных сроках беременности 32–36 нед, в 3 раза чаще имеют когнитивные нарушения в сравнении с доношенными детьми (6,3 и 2,4 %), 29 % из них хуже учатся в школе и нуждаются в специальной программе обучения [3]. Дети же, рожденные до 26 нед, в 80 % случаев имеют нарушения психомоторного развития,

у 40 % из них – детский церебральный паралич, у каждого десятого – проблемы со зрением и слухом.

В настоящее время в сравнении с 90-ми годами прошлого столетия отмечается значительное улучшение перинатальных исходов при ПР. Так, выживаемость возросла с 64 до 70 %, частота детей с тяжелой инвалидностью снизилась в 4,2 раза (с 15,4 до 3,7 %), а детей с тяжелыми нарушениями развития – в 4 раза (с 14,8 до 3,7 %) [3]. Что позволило улучшить перинатальные исходы? Широкое применение гестагенов и блокатора окситоциновых рецепторов для пролонгирования беременности, антенатальное использование глюкокортикоидов, применение сульфата магния для нейропротекции головного мозга плода, введение сурфактанта и применение щадящих режимов вентиляции, а также совместное пребывание недоношенного ребенка и мамы (Kangaroo mother care) – все это позволило улучшить перинатальные исходы при ПР, снизить заболеваемость и смертность.

В настоящее время выделены факторы риска ПР, к которым относят: ПР в анамнезе; семейный анамнез

(рождение в результате ПР); молодой возраст (15–19 лет); многоплодная беременность; избыточный вес/ожирение – индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²; неблагоприятная психоэмоциональная обстановка; конизация шейки матки [4].

С целью профилактики ПР у женщин высокого риска рекомендовано назначение аспирина в сроках до 16 нед беременности, что приводит к снижению частоты ПР и улучшению перинатальных исходов [5]. Однако несмотря на это, частота ПР в настоящее время не имеет тенденции к снижению, и поэтому ПР по-прежнему остаются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Ведущие ученые мира пытаются разобраться в патогенезе ПР, чтобы в последующем иметь возможность не только корректировать уже возникший синдром, а проводить его профилактику и лечение, воздействуя на патогенетические звенья.

Патогенез / Pathogenesis

В патогенезе ПР выделяют следующие основные механизмы:

- активация гипоталамо-гипофизарной системы матери и/или плода;
- развитие воспалительной реакции в маточно-плацентарном комплексе инфекционной природы;
- ПР, вызванные осложнениями беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность и др.);
- спонтанные ПР неясной этиологии.

Активация гипоталамо-гипофизарной системы происходит в результате различных стрессорных воздействий. Повышенная тревожность, депрессия, стресс – все это ведет к повышенной выработке кортизола как матерью, так и плодом, и повышению уровня кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который во время беременности вырабатывается не только в гипоталамусе, но и в плаценте и трофобласте. При повышенной продукции КРГ в маточно-плацентарном

комплексе происходит повышение концентрации простагландинов Е и F_{2α} и запускается механизм развития родовой деятельности. Так, у женщин, страдающих депрессией, риск ПР в 2 раза выше, чем у здоровых беременных [6]. Повышенный риск ПР отмечен среди женщин с высоким уровнем тревожности, а также после перенесенного психоэмоционального стресса [7].

Роль инфекции в патогенезе ПР ни у кого не вызывает сомнения. Многочисленные исследования доказали роль различных инфекционных факторов в генезе ПР. Так, у пациенток с бессимптомной бактериурией ПР встречаются в 2 раза чаще – 13,3 % против 7,6 % (odd ratio – OR = 1,9; 95 % CI = 1,7–2,0; p < 0,001) [8]. Заболевания пародонта увеличивают риск ПР [9], не говоря уже о непосредственном наличии того или иного возбудителя во влагалище и/или цервикальном канале. Чаще всего при наличии инфекции в мочеполовой системе происходит преждевременное излитие околоплодных вод, что провоцирует начало спонтанной родовой деятельности. Патогенез преждевременной родовой деятельности при наличии инфекции реализуется через активацию Toll-подобных рецепторов (TLRs) (рис. 1). Активация TLRs приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов в маточно-плацентарном комплексе (IL-6, IL-8, ФНО-α), которые в свою очередь активируют выработку матричных металлопротеиназ в шейке матки. Это приводит к ее размягчению, укорочению и раскрытию. Кроме того, провоспалительные цитокины способствуют выработке простагландинов Е и F_{2α}, которые вызывают сокращения матки и ведут к ПР [10].

Однако в трети наблюдений ПР не удается установить причину спонтанного преждевременного начала родовой деятельности – это так называемые идиопатические ПР [11].

В том, что роды и, в частности, ПР являются процессом воспалительной этиологии, уже ни у кого не вызывает сомнения. Поэтому в настоящее время

Инфекционные процессы в патогенезе преждевременных родов



Рисунок 1. Механизм индукции преждевременных родов при наличии инфекционного фактора.

Figure 1. Induction of preterm delivery by the presence of an infection.

многие ученые занимаются иммунологическими исследованиями патогенеза идиопатических ПР.

Уже доказано, что при идиопатических ПР значительно повышается концентрация провоспалительных цитокинов в околоплодных водах, матке, плаценте, пуповинной крови и у плода [12]. Однако не до конца понятно, почему это происходит: то ли это связано с наличием недиагностированного инфекционного агента, то ли это генетически детерминированный процесс.

Исследование полиморфизма генов цитокинов / Study of cytokine gene polymorphisms

Многочисленные исследования показали, что у пациенток с ПР выявлялись различные полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов [13, 14]. Проведенное нами исследование трех провоспалительных цитокинов показало, что у гена цитокина IL-1 β доминантный аллель Т в 7,6 раза чаще встречался у женщин с ПР (36,4 и 4,8 %; RR = 1,802; 95 % CI = 1,420–2,288; $p < 0,05$), при этом его гомозиготная форма ТТ была выявлена только у пациенток с ПР, а беременность прерывалась в очень ранние сроки – до 26 нед. Таким образом, наличие провоспалительного аллеля Т можно достоверно рассматривать как фактор риска ПР. При этом наличие генотипа Т/Т приводит к очень ранним ПР, а наличие генотипа С/Т – к ранним ПР.

Провоспалительный аллель А гена ФНО- α (rs1800629) в 3,8 раза чаще отмечен у женщин с ПР (18,2 и 4,8 %; RR = 1,492; 95 % CI = 1,133–1,966; $p > 0,05$), при этом его присутствие даже в гетерозиготной форме приводило к ранним ПР. Однако отсутствие достоверной разницы результатов в группах также не позволяет считать выявление провоспалительного аллеля А гена ФНО- α фактором риска очень ранних и ранних ПР.

В нашем исследовании наличие доминантного провоспалительного аллеля 2R гена антагониста рецеп-

тора интерлейкина 1 (IL-1RA) в 1,5 раза чаще отмечено у женщин с ПР (63,6 и 42,8 %; RR = 1,400; 95 % CI = 1,009–1,943; $p < 0,05$) относительно группы сравнения. Полученный результат позволяет достоверно считать, что выявление доминантного аллеля 2R является фактором риска ПР. При этом генотип 2R/2R приводит к очень ранним ПР, а генотип 2R/4R – к ранним ПР.

Кроме того, мы оценили сочетание провоспалительных генотипов цитокинов, что приводит к повышенной выработке сразу нескольких цитокинов. В нашем исследовании такое сочетание трех провоспалительных генотипов выявлено только у женщин с очень ранними ПР; этот факт подтверждает предположение, что сочетание нескольких провоспалительных генотипов является крайне неблагоприятным фактором для пролонгирования беременности.

Помимо исследования полиморфизма цитокинов, в настоящее время проводятся широкомасштабные исследования генома матери и плода, особенно у женщин с генетической предрасположенностью к ПР. Уже выявлено несколько геномных локусов, связанных с продолжительностью гестации и риском ПР. При этом важен геном не только матери, но и геном плода. Эти геномные открытия позволяют получить новые представления о продолжительности беременности, патогенезе родовой деятельности, в том числе ее преждевременном начале [15, 16].

Заключение / Conclusion

Таким образом, в проблеме ПР все еще остается нерешенной проблема спонтанного идиопатического начала родовой деятельности. В настоящее время проводятся иммунологические и генетические исследования, которые, возможно, в недалеком будущем дадут ответ на вопрос: почему происходит преждевременная активация сокращения матки? Это позволит проводить профилактику данного осложнения, снизить частоту ПР и улучшить перинатальные исходы.

Литература:

- Barfield W.D. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565–77.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Wilson-Costello D., Payne A. Long-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants: Epidemiology and risk factors. *UpToDate.* 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. [Accessed: 12.10.2018].
- Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
- Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491–9.
- Li D., Liu L., Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24:146–53.
- Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14–24.
- Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):423–7.
- Horton A.L., Boggess K.A. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):17–23. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.12.008.
- Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Свитич О.А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(1):35–40.
- Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г. Перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(4):7–12.
- Protonotariou E., Chrelias C., Kassanos D. et al. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo.* 2010;24(1):117–23.
- Zhu Q., Sun J., Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):120–34.
- Settin A., Abdel-Hady H., El-Baz R., Saber I. Gene polymorphisms of TNF- α (–308), IL-10 (–1082), IL-6 (–174), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(5):363–71.

15. Monangi N.K., Brockway H.M., House M. et al. The genetics of preterm birth: progress and promise. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):574-83. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.09.005.

16. Zhang G., Srivastava A., Bacelis J. et al. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018. pii: S1521-6934(18)30110-X. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003.

References:

- Barfield W.D. Public health implications of very preterm birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565-77.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Wilson-Costello D., Payne A. Long-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants: Epidemiology and risk factors. *UpToDate.* 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>. [Accessed: 12.10.2018].
- Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
- Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491-9.
- Li D., Liu L., Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2009;24:146-53.
- Dole N., Savitz D.A., Hertz-Picciotto I. et al. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2003;157(1):14-24.
- Sheiner E., Mazor-Drey E., Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(5):423-7.
- Horton A.L., Boggess K.A. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):17-23. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.12.008.
- Strizhakov A.N., Belousova V.S., Svitich O.A. The clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm labor. [Klinicheskoe znachenie Toll-podobnykh receptorov v patogeneze prezhddevremennykh rodov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(1):35-40 (in Russ.).
- Strizhakov A.N., Belousova V.S., Timokhina E.V., Bogomazova I.M., Pitskhelauri E.G. Perinatal outcomes in preterm labor. [Perinatal'nye iskhody pri prezhddevremennykh rodah]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(4):7-12 (in Russ.).
- Protonotariou E., Chrelias C., Kassanos D. et al. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo.* 2010;24(1):117-23.
- Zhu Q., Sun J., Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Transl Pediatr.* 2014;3(2):120-34.
- Settin A., Abdel-Hady H., El-Baz R., Saber I. Gene polymorphisms of TNF- α (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), and IL-1Ra (VNTR) related to susceptibility and severity of rheumatic heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(5):363-71.
- Monangi N.K., Brockway H.M., House M. et al. The genetics of preterm birth: progress and promise. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):574-83. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.09.005.
- Zhang G., Srivastava A., Bacelis J. et al. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018. pii: S1521-6934(18)30110-X. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.003.

Сведения об авторах:

Белоусова Вера Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: desdemosha@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Свитич Оксана Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.

Пицхелаури Елена Германовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

About the authors:

Vera S. Belousova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: desdemosha@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Elena V. Timokhina – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Oksana A. Svitich – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Immunology, NIIVS n.a. I.I. Mechnikov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>.

Irina M. Bogomazova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF.

Elena G. Pitskhelauri – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9634-1541>.

Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение

А.Г. Солопова¹, Е.В. Целовальникова¹, В.С. Москвичёва¹,
Т.А. Блбулян², А.С. Шкода³, А.Д. Макацария¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци; Армения, Ереван 0025, ул. Корюна, д. 2;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

Для контактов: Антонина Григорьевна Солопова, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Резюме

К фоновым заболеваниям вульвы относят крауроз, лейкоплакию и остроконечные кондиломы (папилломы) вульвы. Предраковыми патологиями считают интраэпителиальные неоплазии в области вульвы и влагалища. Этиология и патогенез чрезмерно сложны и изучаются до сих пор. Несмотря на мануальную и диагностическую доступность анатомической области возникновения патологического процесса, данные диагнозы на ранних стадиях выставляют крайне редко. Вероятно, это свидетельствует о низком уровне настороженности врачей и пациенток в отношении данных нозологий, недостаточно эффективно выстроенной диагностической тактике. Данное направление в онкогинекологии нуждается в дальнейшем развитии и создании специальных комплексных мер профилактики, скрининга и лечения пациенток с описываемыми патологиями.

Ключевые слова: фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища, дистрофия вульвы, крауроз, лейкоплакия, вульварная интраэпителиальная неоплазия, вагинальная интраэпителиальная неоплазия, остроконечные кондиломы вульвы

Статья поступила: 22.01.2018 г.; **в доработанном виде:** 17.09.2018 г.; **принята к печати:** 04.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Солопова А.Г., Целовальникова Е.В., Москвичёва В.С., Блбулян Т.А., Шкода А.С., Макацария А.Д. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):52–61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.052-061.

Background and precancerous processes in the vulva and vagina: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment

Antonina G. Solopova¹, Ekaterina V. Tselovalnikova¹, Viktoriya S. Moskvichyova¹,
Tatevik A. Blbulyan², Andrey S. Shkoda³, Alexander D. Makatsariya¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi;
2 Koryun St., Yerevan 0025, Armenia;

³ City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department;
2/44 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia

Corresponding author: Antonina G. Solopova, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Abstract

Leukoplakia, kraurosis and pointed condylomas (papillomas) of the vulva represent the group of background benign vulvar diseases. Vulvar and vaginal intraepithelial neoplasms are classified as premalignant conditions. The etiology and pathogenesis of these diseases are not entirely clear due to their complexity. Despite the easy visual assessment of anatomic areas involved in the pathological process, these diseases are rarely diagnosed at an early stage, which might indicate insufficient vigilance of doctors and patients in relation to the early symptoms. Therefore, this field of oncogynecology needs further development in terms of diagnosis, prevention, screening and treatment.

Key words: precancerous lesions of the vulva and vagina, vulvar dystrophy, kraurosis, leukoplakia, intraepithelial vulvar neoplasia, intraepithelial vaginal neoplasia, pointed condylomas of the vulva

Received: 22.01.2018; **in the revised form:** 17.09.2018; **accepted:** 04.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Solopova A.G., Tselovalnikova E.V., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D. Background and precancerous processes of the vulva and vagina: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):52–61 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.052-061.

Введение / Introduction

Крауроз и лейкоплакию вульвы относят к фоновым доброкачественным заболеваниям вульвы. В структуре онкогинекологической патологии они составляют 7 % и встречаются преимущественно у женщин постменопаузального возраста. Однако согласно новейшим статистическим данным, в последние годы заболевания наружных половых органов стали выявлять все чаще в более раннем возрасте. Тем не менее увеличение количества женщин, переступивших рубеж менопаузы, способствует росту интереса научного сообщества и настороженности врачей в отношении описываемых заболеваний. Малигнизация фоновых заболеваний вульвы встречается в 20–50 % случаев, что объясняет важность ранней диагностики и лечения пациенток.

К предраковым заболеваниям относят интраэпителиальную неоплазию вульвы и влагалища, III стадия которой считается карциномой *in situ*. Отсутствие яркой симптоматики при начальных стадиях развития этих заболеваний, поздняя обращаемость пациенток, отсутствие своевременного выявления и эффективного лечения как фоновых, так и предраковых заболеваний делает эту проблему по-настоящему актуальной на сегодняшний день. Важный аспект при лечении таких пациенток – сохранение качества жизни, так как состояние наружных половых органов женщины вместе с ухудшением самочувствия вызывает значительный психологический дискомфорт, а в некоторых случаях приводит к тяжелым нарушениям нервно-психической сферы женщины и социальной дезадаптации. При создании обзора литературы были изучены

возможные современные методы ранней диагностики, лечения и профилактики фоновых и предраковых процессов в области вульвы и влагалища в надежде добиться улучшения прогноза для пациенток с данными патологиями и введения в повседневную практику новых методов диагностики и лечения. В обзоре авторы постарались обобщить новые научные достижения в этой области онкогинекологии и предложить методы, позволяющие упростить диагностику и лечение пациенток, повысить их эффективность и вместе с тем сохранить качество жизни женщин с данными заболеваниями.

Эпидемиология / Epidemiology

Доля пациенток с краурозом и лейкоплакией вульвы в структуре гинекологической патологии составляет около 7 %. На ранних стадиях течение болезни малосимптомно, что приводит к поздней обращаемости и несвоевременному установлению диагноза, а потому более половины пациенток обращаются за помощью уже на III–IV стадии опухолевого процесса, когда эффективность лечения значительно снижена [1, 2]. Развитие рака вульвы на фоне данных патологий наблюдается в 20–50 % случаев, тогда как III стадия интраэпителиальной неоплазии вульвы или влагалища считается неинвазивным раком или карциномой *in situ*. Пик заболеваемости интраэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN) приходится на женщин старше 30 лет. Около 50 % случаев VaIN связаны с сопутствующей неоплазией нижних отделов генитального тракта, чаще интраэпителиальной неоплазией шейки матки [3].

Крауроз и лейкоплакию вульвы в основном выявляют у женщин в возрасте 50–70 лет. В последнее время наблюдается «омоложение» заболевания и выявление его в препубертатном, пубертатном и репродуктивном возрасте, что связывают с высокой инфицированностью вирусом папилломы человека (ВПЧ), который на данном этапе исследования этиопатогенеза заболевания играет наиболее значимую роль [4, 5].

Этиопатогенез / Etiopathogenesis

Впервые описание крауроза привел в 1885 г. чешский гинеколог Август Брейски (August Breisky). Этиологию довольно долгое время связывали с инволютивными процессами наружных женских половых органов, но последующее наблюдение и выявление данной патологии в препубертатном, пубертатном и репродуктивном возрасте развеяло эту теорию [6, 7].

В современной литературе приняты следующие определения крауроза и лейкоплакии [8, 9]:

- **крауроз** (синонимы: склеротический и атрофический лишай, склероатрофический лишай – лихен) – хроническое дистрофическое заболевание вульвы, характеризующееся склерозом и прогрессирующей атрофией ее кожно-слизистых покровов;

- **лейкоплакия** (синонимы: плоскоклеточная гиперплазия вульвы, вульварная эпителиальная гиперплазия) – дистрофическое заболевание вульвы с поражением многослойного плоского неороговевающего эпителия с гиперплазией, пролиферацией, нарушением дифференцировки и созревания.

Интраэпителиальная неоплазия – это любые патологические изменения вульвы или влагалища, при микроскопическом исследовании которых выявляются фигуры митоза и ядерный полиморфизм с потерей нормальной дифференциации.

Этиопатогенез как фоновых, так и предраковых заболеваний вульвы и влагалища по настоящий день остается не до конца изученным, что связано с полиэтиологическим характером их возникновения. Существует множество теорий развития данных патологий, но в последние годы наибольшее внимание в литературе привлекает нейрогенно-эндокринная. В научных работах разных авторов представлены данные, доказывающие роль сдвигов нейроэндокринных и обменных процессов в организме женщин, которые приводят к изменениям иннервации гипоталамических центров и последующим трофическим нарушениям в области наружных половых органов. Также имеются свидетельства о нарушениях в гипофизарно-надпочечниковой системе, проявляющихся повышением в крови у пациенток кортизола и снижением адренокортикотропного гормона и эстрогенов. Некоторые авторы выдвигают гипотезы о возможной связи данных патологий с блоком фермента, превращающего тестостерон в дигидротестостерон, и снижением активности 5-альфа-редуктазы. Многими исследованиями доказано, что еще одной причиной возникновения заболеваний наружных половых органов у женщин является инфицирование или хроническое носительство ВПЧ, в основном типов 16 и 18, которые вызывают снижение активности клеточного звена иммунитета [10].

Обобщая сказанное выше, можно отметить, что этиология и патогенез фоновых и предраковых заболеваний вульвы и влагалища чрезмерно сложны и по-прежнему продолжают активно изучаться [11–14].

Факторами риска развития заболеваний вульвы и влагалища являются [14–17]:

- постменопаузальный возраст;
- позднее менархе, ранняя менопауза;
- хроническое ВПЧ-инфицирование или носительство;
- хронические воспалительные процессы половых органов;
- меланома или атипичные невусы на коже любой локализации;
- гипозэстрогения;
- сахарный диабет, ожирение;
- частая смена половых партнеров;
- несоблюдение личной гигиены;
- отягощенная наследственность по онкогинекологическим заболеваниям.

Классификация / Classification

Классификация заболеваний вульвы была принята Международным обществом по изучению патологии вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологическим заболеваниям (ISGP) в 1993 г. и используется в настоящее время. В основе новой классификации лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов.

- I. Доброкачественные поражения вульвы.
 1. Склерозирующий лишай (крауроз).
 2. Плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия):
 - плоская форма (генерализованное распространение процесса по наружным половым органам);
 - гипертрофическая форма (процесс ограничен);
 - бородавчатая форма.
 3. Другие дерматиты и дерматозы.
- II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulvar intraepithelial neoplasia – VIN).
 1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:
 - VIN 1 – легкая степень; вовлечение в патологический процесс не более 30 % эпителиального слоя, несущественные изменения в нижнем его пласте;
 - VIN 2 – средняя степень, умеренная; в патологический процесс вовлекается 60 % эпителиальной прослойки;
 - VIN 3 – тяжелая степень и Ca in situ, тяжелая; вовлечение в патологический процесс всего эпителиального пласта с трансформацией ядра клетки.
 2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия.
 - Болезнь Педжета.
 - Меланома in situ.
- III. Инвазивный рак.

В России чаще применяют клинко-морфологическую классификацию заболеваний вульвы по Я.В. Бохману (1989), в которой выделяют [7, 13]:

- I. Фоновые процессы.
 1. Склеротический лишай (крауроз).
 2. Гиперпластическая дистрофия:
 - без атипии;
 - с атипией;
 3. Смешанная дистрофия (сочетание гиперпластической дистрофии со склеротическим лишаем).
 4. Кондиломы.
 5. Невус.
- II. Дисплазии:
 1. слабая;
 2. умеренная;
 3. тяжелая.

III. Преинвазивная карцинома (Ca in situ): развивается на фоне дистрофии, болезни Боуэна и эритроплазии Кейра.

IV. Микроинвазивный рак (инвазия не более 1,0–5,0 мм и диаметром не более 2 см) – термин был введен для обоснования сокращения объема оперативного вмешательства в связи с низкой частотой его метастазирования.

V. Болезнь Педжета вульвы:

1. преинвазивная форма;
2. инвазивная форма.

VI. Инвазивный рак:

1. плоскоклеточный (ороговевающий или неороговевающий);
2. аденокарцинома;
3. базальноклеточный;
4. низкодифференцированный.

VII. Неэпителиальные злокачественные опухоли:

1. злокачественная меланома;
2. саркома.

Вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VaIN)

– это предраковое заболевание влагалища, аналогичное предраку шейки матки. В зависимости от распространенности процесса выделяют: I степень – эпителий вовлечен на 1/3; II степень – на 2/3; III степень – синоним интраэпителиального рака влагалища.

На сегодняшний день отсутствует единая классификация заболеваний женских наружных половых органов, что связано с их многообразием и указывает на необходимость выработки единого мнения, которое способствовало бы улучшению взаимопонимания и преемственности между российскими и зарубежными онкогинекологами [8, 11, 14, 18].

Клиническая картина / Clinical picture

Клиническая картина при краурозе, лейкоплакии, интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища варьирует в зависимости от стадии заболевания. Малосимптомное течение, а в некоторых случаях и полное отсутствие каких-либо проявлений значительно затрудняют диагностику этих патологий на ранних стадиях развития, что приводит к увеличению процента тяжелого течения, рецидивирования и малигнизации данных патологий.

Классические симптомы при краурозе и лейкоплакии: выраженный зуд, болезненность и жжение в области наружных половых органов, истончение кожи промежности за счет исчезновения подкожно-жировой клетчатки, обеднение волосяного покрова, дисурические явления, диспареуния, ощущение сухости, лихенификации, нарушение сна, снижение работоспособности.

Патологический процесс может быть как изолированным, охватывающим только большие или малые половые губы, клитор, преддверие влагалища, так и распространяющимся на всю промежность, захватывая кожу вокруг ануса в виде «восьмерки». При осмо-

тре кожный покров и слизистые бледные, белого или восково-желтого цвета, местами с петехиями, сморщены и атрофичны, приобретают вид пергаментной бумаги, возможна утрата пигментации, мацерация. На поздних стадиях заболевания могут наблюдаться анатомические деформации вульвы, ее сморщивание, сужение входа во влагалище и наружного отверстия мочеиспускательного канала [8, 19].

Локализация лейкоплакии: преимущественно в области малых половых губ, клитора и на боковых стенках влагалища. Вначале имеет небольшие размеры и четкие границы. Прогрессируя, бляшки утолщаются и изъязвляются.

Клиническая картина при лейкоплакии вульвы включает: выраженный зуд, сухие бляшки белесоватого или желтоватого цвета с перламутровым блеском и гладким или мелкозернистым рельефом, слегка возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой, диспареунию, сморщивание малых половых губ, клитора. Нередко обнаруживается экскориация в области вульвы, что ведет к присоединению вторичной инфекции, сопровождающейся гиперемией и отеком [20].

Остроконечные кондиломы представляют собой группы выростов, имеющих конусообразную форму. Обычно располагаются на месте микротравмы и последующим за ней внедрением ВПЧ при половом контакте с инфицированным партнером. Типичным местом локализации является область больших и малых половых губ, клитор и преддверие влагалища. Обычно заболевание протекает бессимптомно, но иногда может сопровождаться чувством жжения или зудом, нередко приводящими к травматизации при расчесывании [21].

При интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища клиническая картина и жалобы сходны с таковыми при краурозе и лейкоплакии; следовательно, предраковые заболевания (VIN и VaIN) и начальные формы рака вульвы могут «скрываться под маской» дистрофических заболеваний вульвы [11, 22].

Профилактика / Prophylaxis

Первичная профилактика как фоновых, так и предраковых заболеваний вульвы и влагалища должна быть направлена на предупреждение инфекций, передающихся половым путем, особенно ВПЧ, устранение обменно-эндокринных нарушений, соблюдение правил личной гигиены и предупреждение развития воспалительных заболеваний вульвы.

Вторичной профилактикой является ежегодное посещение гинеколога и проведение вульвоскопического исследования у женщин после 30 лет, цитологического исследования мазков-отпечатков и соскобов [18, 23].

Разработка схем профилактики с проведением вакцинации значительно снизит инфицированность населения ВПЧ, следовательно, станет эффективным средством предупреждения развития ряда онкологических заболеваний.

В настоящее время в мире и на территории Российской Федерации лицензированы 2 инактивированные вакцины для профилактики инфекций, вызванных ВПЧ, – «Гардасил» и «Церварикс». Вакцины содержат главные капсидные белки L1, которые сами собираются в вирусоподобные частицы. Вакцина «Гардасил» направлена против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, «Церварикс» – против типов 16, 18 [21].

Диагностика / Diagnostics

Скрининговым методом диагностики всех фоновых и предраковых процессов вульвы и влагалища считается применение на гинекологическом осмотре вульво- и вагиноскопии. В пользу наличия заболевания свидетельствует выявление малопрозрачной ороговевающей поверхности белесоватого, желтоватого или кирпичного цвета, бугристость, отсутствие сосудистого рисунка, или его слабая выраженность.

При обнаружении подозрительных участков необходимо взять прицельную биопсию. Простота выполнения процедуры способствовала широкому применению метода в гинекологической практике. Также используют цитологическое и морфологическое исследование мазков и соскобов. При VaIN применяют мазок Папаниколау (PAP-тест) [3, 22, 23].

Диагноз «крауроз», «лейкоплакия», «VIN», «VaIN» может быть выставлен на основании [24, 25]:

- 1) характерных жалоб;
- 2) результатов гинекологического осмотра – при наличии типичной клинической картины;
- 3) результатов расширенной вульвоскопии, которую проводят с применением цветных тестов:
 - проба с 2 % водным раствором толуидин-голубого – синие пятна остаются в местах наличия атипичных клеток (данный тест малоспецифичен);
 - проба Шиллера, которая позволяет точно определить границы атипичных участков, поскольку они не окрашиваются йодом;
- 4) цитологического исследования мазков;
- 5) полимеразной цепной реакции (ПЦР) – выявление ВПЧ или другой хронической инфекции;
- 6) биопсии и гистологического исследования, при необходимости. Материал отбирают с помощью биоптатора Кейса. Манипуляция с его использованием является более щадящей без потери информативности. В материале выявляют патогномоничный симптом, открытый М.А. Fung и Р.Е. Leboit в 1998 г. и названный термином «базальный эпидермолиз», который включает 4 составляющих:
 - исчезновение сосочков дермы;
 - исчезновение эластических волокон;
 - эпидермальную атрофию;
 - утолщение базальной мембраны.

Диагностика остроконечных кондилом не представляет трудности при визуальном осмотре на гинеколо-

гическом кресле. Также используют ПЦР для выявления ВПЧ, мазки-отпечатки с поверхности кондилом [26–28].

Лечение / Treatment

Лечение фоновых и предраковых процессов вульвы и влагалища является сложным вопросом в онкогинекологии, так как до сих пор до конца не обосновано патогенетически, следовательно, не может быть достаточно эффективным. Для достижения наилучшего результата терапия должна быть комплексной, курсовой, индивидуальной с учетом сопутствующих патологий и течения заболевания [20, 29]. Лечение делят на консервативное и хирургическое.

Консервативное лечение крауроза и лейкоплакии включает местную терапию топическими кортикостероидными и эстрогенсодержащими мазями. Эффективным средством является крем овестин; препарат содержит эстриол, который тропен к эпителию нижних отделов мочевого тракта и не стимулирует эндометрий в отличие от других эстрогенов. Гормональная терапия позволяет устранить симптомы, добиться временной ремиссии.

Для достижения лучшего эффекта вместе с гормональными лекарственными средствами назначают седативные, антисенсибилизирующие препараты (их назначение связывают с избыточной выработкой гистамина, который играет определенную роль в возникновении главного симптома – зуда). Используют также другие противозудные средства, обладающие анестезирующим действием. Применяют общеукрепляющие средства, витамины группы А, В, D, Е и С, теплые сидячие ванны из отваров трав и настоев. Постоянным компонентом терапии крауроза и лейкоплакии вульвы являются психотропные препараты, что обусловлено частыми расстройствами нервной системы, к которым пациенток приводит постоянный и зачастую совершенно нестерпимый зуд.

Медикаментозное лечение дистрофических заболеваний вульвы и влагалища включает местную терапию мазями с иммуномодулирующим, противовирусным действием. Основными препаратами, по клиническим рекомендациям, являются: имиквимод 5 % крем, цидофовир 1 %, фторуроцил 5 %, альфа-интерферон гель 3,5 %. Для достижения наилучшего эффекта от медикаментозной терапии после проведения ее курса рекомендовано последующее вакцинирование белками ВПЧ – 0,5 мл (128 мкг/мл) внутримышечно в дельтовидную мышцу на 10-ю, 14-ю и 18-ю неделю.

Важно отметить, что длительная консервативная терапия не предупреждает развитие рака [14, 30, 31].

Существуют методы деструкции измененной ткани, которые применяют при дистрофических заболеваниях вульвы. Одним из них является лазерное излучение различных длин волн. Этот метод обладает уникальными физическими свойствами, которые оказывают сложное комбинированное воздействие на

организм человека и в сочетании со свойствами облучаемого объекта (ткани вульвы) дают хороший лечебный эффект [30–32].

Хирургическое лечение включает экстракцию патологических очагов, криодеструкцию и лазерную абляцию. Оперативное лечение при краурозе в настоящее время стараются применять крайне редко из-за высокого процента развития рецидивов и косметического дефекта. Длительность госпитализации после оперативного лечения часто составляет более 100 дней; из-за дефицита тканей заживление вторичным натяжением способствует грубому рубцеванию и развитию отсроченных послеоперационных осложнений. Метод применим на поздних стадиях заболевания в виде пластических операций для устранения анатомических дефектов, таких как стенозы влагалища и отверстия мочеиспускательного канала, синехии половых губ и уздечки [33].

В качестве хирургического метода применяют воздействие углекислотного лазера на биологические ткани. Происходит их мгновенное нагревание до высоких температур и формирование зоны коагуляционного некроза на границе с окружающими здоровыми тканями. Такой эффект достигается путем высокой концентрации энергии на минимальной площади, что обеспечивает гемостатическое и асептическое действие лазерного луча. Лазерная операция минимально травмирует окружающие ткани в связи с малой проникающей способностью излучения, проводится с минимальной кровопотерей, нередко бескровно, что делает этот метод оперативного вмешательства простым в выполнении. Выбор лазера должен быть индивидуальным и зависеть от целей вмешательства, морфологических особенностей патологического процесса, его локализации и размеров. К недостаткам лазера относят: невидимость излучения, образование большого количества дыма, громоздкую систему подведения излучения к тканям. Противопоказания к применению лазера: острые воспалительные заболевания половых органов, злокачественные опухоли, геморрагический синдром [1, 2, 12, 19, 32, 34].

Отдельного рассмотрения требует современный органосберегающий метод – *фотодинамическая терапия (ФДТ)*, который применяется для лечения как дистрофических заболеваний, так предраковых и злокачественных процессов вульвы и влагалища. ФДТ – двухкомпонентный метод лечения. Первый компонент – фотосенсибилизатор, который способен избирательно накапливаться в тканях опухоли или атипичных участках. Второй компонент – лазерное воздействие светом определенной длины волны. При облучении тканей происходит фотохимическая реакция с активацией кислорода и некрозом опухоли. Фотосенсибилизатор вводится локально, накапливается в диспластических, злокачественных клетках, что обеспечивает избирательность повреждения. У пациенток с противопоказаниями к оперативному лечению метод ФДТ является альтернативным органосохраняющим

методом лечения, практически не имеющим противопоказаний. Полная клиническая ремиссия по данным цитологического и морфологического исследования через 1 год после проведения ФДТ была достигнута у 95 % больных. Таким образом, метод ФДТ позволяет провести органосохраняющее лечение и показывает высокую эффективность с минимальным количеством побочных эффектов [28, 35–39].

При лечении кондилом вульвы используют [27]:

1) местное лечение – химические коагулянты (солкодерм, подофиллотоксин – кондилин), крио-, электро-, лазеротерапию, хирургическое иссечение кондилом;

2) системное лечение, направленное на укрепление иммунитета, – применяют интерфероны и их индукторы.

Лечение VaIN обычно проводят при локальных поражениях влагалища с применением локальной резекции. При отсутствии инвазии может быть выполнена CO₂-лазерная вапоризация или локальная аппликация 5-фторурацилового крема [40, 41]. Если патологический процесс распространяется на шейку матки или верхнюю треть влагалища, эффективное лечение может быть проведено только путем гистерэктомии. Пациентки с VaIN обычно имеют мультифокальные сопутствующие интраэпителиальные поражения вульвы или шейки матки, поэтому обязательным является диспансерное наблюдение с кольпоскопическим исследованием каждые 3 мес на протяжении 2 лет после проведенного лечения при отсутствии признаков заболевания [28].

Прогноз / Prognosis

Прогноз при фоновых и предраковых заболеваниях зависит от стадии, на которой обратилась пациентка, и от своевременности начатого лечения. На ранних стадиях заболевания прогноз благоприятный: даже если консервативная терапия не окажет должного эффекта, можно прибегнуть к хирургическому лечению малого объема, что в большинстве случаев приводит к полному излечению. Но, к сожалению, женщины в постменопаузе нечасто посещают гинеко-

лога, связывая это с отсутствием половой жизни или ее малой активностью. Также играет роль и малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, что приводит к поздней обращаемости: к сожалению, зачастую женщины обращаются к специалисту, когда у них уже развился рак [17, 23, 42, 43].

Заключение / Conclusion

Ранняя диагностика и проведение эффективного лечения фоновых и предраковых заболеваний вульвы и влагалища, несмотря на доступность областей, вовлеченных в патологический процесс, зачастую вызывают сложности ввиду ряда причин. С одной стороны, этому способствуют особенности кровоснабжения, лимфооттока, иннервации, а также топографическая близость смежных органов. С другой стороны, обращает на себя внимание недостаточность проводимых профилактических мероприятий, позволяющих предотвратить развитие заболевания. Важное значение также имеют личностные особенности пациенток с данными нозологиями. Большинство больных находятся в периоде постменопаузы и не обращаются к гинекологу из-за отсутствия половой жизни или ее низкой активности, часто занимаются самолечением. Именно поэтому выявление патологии происходит уже на поздних стадиях, что значительно ухудшает результаты лечения и дальнейший прогноз. Относительная редкость заболеваний этой группы не исключает необходимость включения их в сферу дифференциально-диагностического поиска при наличии соответствующих симптомов. Применение современных методов диагностики и лечения позволяет рано выявить патологический процесс и провести эффективное лечение в необходимом объеме, предотвратив развитие нервно-психических расстройств, выпадение половой функции, а также не допустить ухудшения качества жизни женщины любого возраста и репродуктивного статуса. Поэтому на данном этапе необходимо проведение санитарно-просветительской работы с населением, а также поддержание настороженности врачей в отношении фоновых и предраковых заболеваний вульвы и влагалища при ведении возрастных пациенток.

Литература:

- Lai J., Ellery R., Nordin A. et al. Vulval cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG*. 2014;121(6):728–38.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.
- Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I. et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224–30.
- Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;20(7):305–13.
- Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(2):165–8.
- Koh W.J., Greer B.E., Abu-Rustum N.R. et al. Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;2015(1):92–120.
- Крапошина Т.П., Филюшкина А.Ю., Антонян М.Г. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы). *Вестник РГМУ*. 2014;(3):41–5.
- Boero V., Brambilla M., Sipio E., Liverani C.A. Vulvar lichen sclerosus: A new regenerative approach through fat grafting. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):471–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.10.014.
- Блбулян Т.А., Климова О.И., Погасов А.Г., Сохова З.М. Дистрофические болезни промежности в менопаузальном периоде. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016;(2):135–7.
- Preti M., Scurry J., Marchitelli C.E., Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051–62.

11. Bradbury M., Cabrera S., García-Jiménez A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*. 2016;30(6):859–68.
12. Ghisu G.P., Fink D. Burning vulva: significance of surgery in inflammatory and precancerous vulvar pathologies. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(13):689–93.
13. Schuurman M.S., van den Einden L.C., Massuger L.F. et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3872–80.
14. Клинический протокол диагностики и лечения «Невоспалительные заболевания вульвы и промежности». 2016. Режим доступа: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016. [Дата доступа: 15.09.2018].
15. Tristram A., Hurt C.N., Madden T. et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RTiVIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1361–8.
16. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;(1):54–7.
17. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Иванов А.Е., Маландин А.Г. Предрак и рак женских наружных половых органов. М.: ММА, 2007. 80 с.
18. Chovanec J., Moukova L., Feranec R. Preinvasive lesions in gynecology – vulva. *Klin Onkol*. 2013;26(Suppl):S44–6.
19. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofte C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *Br Med J*. 2012;345:e6409.
20. Pérez-López F.R., Ceausu I., Depuyere H. et al. EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosis in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2013;74(3):279–82.
21. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Дистрофия вульвы или хронический вульвит? Микробиологическое и морфологическое обоснование. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;(2):66–69.
22. Ganovska A., Kovachev S. Vulvar intraepithelial neoplasia – terminology, symptoms and treatment. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(7):36–40.
23. Baker G.M., Selim M.A., Hoang M.P. Vulvar adnexal lesions: a 32-year, single-institution review from Massachusetts General Hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1237–46.
24. Reutter J.C., Walters R.A., Selim M.A. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: What criteria do we use in practice? *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(3):261–6.
25. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014;67(4):290–4. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-202117.
26. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27–47.
27. Nelson E.L., Bogliatto F., Stockdale C.K. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condylomata. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):512–25.
28. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Купеева Е.С. и др. Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии. *Вестник РГМУ*. 2014;(4):49–52.
29. Gentile M., Bianchi P., Sesti F. et al. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5 % after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2949–52.
30. Гинекология: учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 432 с.
31. Сахаутдинова И.В., Симакова Е.Л. Сравнительный анализ результатов лечения склероатрофического лишена с применением аллогенных биоматериалов и местных глюкокортикоидов. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(7):35–9.
32. Бойко А.В., Демидова Л.В., Дунаева Е.А. и др. Возможности использования лучевой терапии в качестве альтернативы хирургическому лечению у больных раком вульвы. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы докладов. М.: Квизар, 2016. 44–3.
33. Brauer M., van Lunsen R., Burger M., Laan E. Motives for vulvar surgery of women with lichen sclerosis. *J Sex Med*. 2015;12(12):2462–73.
34. Ribeiro F., Figueiredo A., Paula T., Borrego J. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):313–7.
35. Гребенкина Е.В., Гамаюнов С.В., Оноприенко О.В. и др. ФДТ заболеваний вульвы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;11(2):13.
36. Макаров И.О., Чулкова Е.А., Шешукова Н.А., Макарова И.И. Неопухолевые заболевания вульвы. *Акушерство и гинекология*. 2012;6(2):14–7.
37. Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;21(1):115–21.
38. Филоненко Е.В., Чулкова О.В., Серова Л.Г. Возможности фотодинамической терапии в лечении дистрофических заболеваний, интраэпителиальных неоплазий и рака вульвы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016;15(1):110–1.
39. Филоненко Е.В., Чулкова О.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний, предрака и рака вульвы. *Research'n Practical Medicine Journal (специальный выпуск)*, 2016. 177.
40. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M. et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.
41. Маландин А.Г., Солопова А.Г., Филинов В.Л. Новый метод лечения диспластических процессов женских наружных половых органов. *Медицинские науки*. 2005;(2):12.
42. Klapdor R., Hillemanns P., Wölber L. et al. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer: a subgroup analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1314–21. DOI: 10.1245/s10434-016-5687-0.
43. Stier E.A., Goldstone S.E., Einstein M.H. et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*. 2013;27(4):545–51.

References:

1. Lai J., Elleray R., Nordin A. et al. Vulvar cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG*. 2014;121(6):728–38.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj]. Moskva: MNIIO im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIZ» MZ RF, 2016. 250 p (in Russ.).
3. Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224–30.
4. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;20(7):305–13.
5. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(2):165–8.
6. Koh W.J., Greer B.E., Abu-Rustum N.R. et al. Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;2015(1):92–120.
7. Kraposhina T.P., Filyushkina A.Yu., Antonyan M.G. Etiology, pathogenesis and treatment of sclerosing lichen of the vulva (review). [Etiologiya, patogenez i lechenie skleroziruyushchego lishaya vul'vy (obzor literatury)]. *Vestnik RGMU*. 2014;(3):41–5 (in Russ.).
8. Boero V., Brambilla M., Sipio E., Liverani C.A. Vulvar lichen sclerosis: A new regenerative approach through fat grafting. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):471–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.10.014.
9. Blbulyan T.A., Klimova O.I., Pogasov A.G., Sokhova Z.M. Perineum dystrophic diseases in menopausal period. [Distroficheskie bolezni promezhnosti v menopauzal'nom periode]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2016;(2):135–7 (in Russ.).
10. Preti M., Scurry J., Marchitelli C.E., Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051–62.

11. Bradbury M., Cabrera S., García-Jiménez A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*. 2016;30(6):859–68.
12. Ghisu G.P., Fink D. Burning vulva: significance of surgery in inflammatory and precancerous vulvar pathologies. *Praxis (Bern 1994)*. 2015;104(13):689–93.
13. Schuurman M.S., van den Einden L.C., Massuger L.F. et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3872–80.
14. Clinical protocol for diagnosis and treatment «Non-inflammatory diseases of vulva and perineum». 2016. [Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya «Nevospalitel'nye zabollevaniya vul'vy i promezhnosti»] (in Russ.). Available at: http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016. [Accessed: 15.09.2018].
15. Tristram A., Hurt C.N., Madden T. et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RTiVIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1361–8.
16. Reutskaya M.A., Kulnich S.I. Microbiological and morphological rationale for the diagnosis and treatment of vulva diseases. [Mikrobiologicheskoe i morfologicheskoe obosnovanie diagnostiki i lecheniya zabollevanij vul'vy]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2012;(1):54–7 (in Russ.).
17. Solopova A.G., Makatsaria A.D., Ivanov A.E., Malandin A.G. Precancer and cancer of the female external genital organs. [Predrak i rak zhenskikh naruzhnykh polovykh organov]. *Moskva: MIA*, 2007. 80 p (in Russ.).
18. Chovanec J., Mouková L., Feranec R. Preinvasive lesions in gynecology – vulva. *Klin Onkol*. 2013;26(Suppl):S44–6.
19. Schierbeck L.L., Rejmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *Br Med J*. 2012;345:e6409.
20. Pérez-López F.R., Ceausu I., Depypere H. et al. EMAS clinical guide: vulvar lichen sclerosis in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2013;74(3):279–82.
21. Reutskaya M.A., Kulnich S.I. Vulvar dystrophy or chronic vulvitis? Microbiological and morphological verification. [Distrofiya vul'vy ili hronicheskij vul'vit? Mikrobiologicheskoe i morfologicheskoe obosnovanie]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2012;(2):66–69 (in Russ.).
22. Ganovska A., Kovachev S. Vulvar intraepithelial neoplasia – terminology, symptoms and treatment. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2015;54(7):36–40.
23. Baker G.M., Selim M.A., Hoang M.P. Vulvar adnexal lesions: a 32-year, single-institution review from Massachusetts General Hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1237–46.
24. Reutter J.C., Walters R.A., Selim M.A. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: What criteria do we use in practice? *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(3):261–6.
25. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014;67(4):290–4. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-202117.
26. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27–47.
27. Nelson E.L., Bogliatto F., Stockdale C.K. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condylomata. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):512–25.
28. Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Kupeeva E.S. et al. Treatment of vulva dystrophic diseases by photodynamic therapy. [Lechenie distroficheskikh zabollevanij vul'vy metodom fotodinamicheskoy terapii]. *Vestnik RGMU*. 2014;(4):49–52 (in Russ.).
29. Gentile M., Bianchi P., Sesti F. et al. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5 % after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2949–52.
30. Gynecology: a textbook. [Ginekologiya: učebnik. Pod red. G.M. Savel'evoy, V.G. Breusenko]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2012. 432 p (in Russ.).
31. Sakhautdinova I.V., Simakova E.L. Comparative analysis of treatment results of scleroatrophic lichen using allogeneic biomaterials and local glucocorticoids. [Sravnitel'nyj analiz rezul'tatov lecheniya skleroatroficheskogo lihena s primeneniem allogennykh biomaterialov i mestnykh glyukokortikoidov]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(7):35–9 (in Russ.).
32. Boyko A.V., Demidova L.V., Dunaeva E.A. et al. The possibilities of radiation therapy as an alternative to surgical treatment in patients with vulvar cancer. I National Congress «Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment»: abstracts. [Vozmozhnosti ispol'zovaniya luchевой terapii v kachestve al'ternativy hirurgicheskomu lecheniyu u bol'nykh rakom vul'vy. I Nacional'nyj kongress «Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k effektivnomu lecheniyu»: tezisy dokladov]. *Moskva: Kvazar*, 2016. 44–3 (in Russ.).
33. Brauer M., van Lunsen R., Burger M., Laan E. Motives for vulvar surgery of women with lichen sclerosis. *J Sex Med*. 2015;12(12):2462–73.
34. Ribeiro F., Figueiredo A., Paula T., Borrego J. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):313–7.
35. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Onoprienko O.V. et al. PDT diseases of vulva. [FDT zabollevanij vul'vy]. *Rossiyskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2012;11(2):13 (in Russ.).
36. Makarov I.O., Chulkova E.A., Sheshukova N.A., Makarova I.I. [Neopuholevy zabollevaniya vul'vy]. Non-neoplastic diseases of the vulva. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;6(2):14–7 (in Russ.).
37. Suleymanova N.D. Risk factors for malignant tumors of the female genital organs. [Fakторы riska zlokachestvennykh novoobrazovanij zhenskikh polovykh organov]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2014;21(1):115–21 (in Russ.).
38. Filonenko E.V., Chulkova O.V., Serova L.G. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of degenerative diseases, intraepithelial neoplasias and vulvar cancer. [Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii v lechenii distroficheskikh zabollevanij, intraepitel'nykh neoplazij i raka vul'vy]. *Rossiyskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2016;15(1):110–1 (in Russ.).
39. Filonenko E.V., Chulkova O.V., Serova L.G. Photodynamic therapy of degenerative diseases, precancer and cancer of the vulva. [Fotodinamicheskaya terapiya distroficheskikh zabollevanij, predraka i raka vul'vy]. *Research'n Practical Medicine Journal (specvypusk)*, 2016. 177 (in Russ.).
40. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M. et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD011837. DOI: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.
41. Malandin A.G., Solopova A.G., Filinov V.L. A new method for treatment of dysplastic processes of pudendums. [Novyj metod lecheniya displasticheskikh processov zhenskikh naruzhnykh polovykh organov]. *Medicinskie nauki*. 2005;(2):12 (in Russ.).
42. Klapdor R., Hillemanns P., Wölber L. et al. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer: a subgroup analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1314–21. DOI: 10.1245/s10434-016-5687-0.
43. Stier E.A., Goldstone S.E., Einstein M.H. et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*. 2013;27(4):545–51.

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Целовальникова Екатерина Вячеславовна – клинический ординатор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: katya6872008@mail.ru.

Москвичёва Виктория Сергеевна – клинический ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Блбулян Татевик Арменовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: tblbulyan@gmail.com.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: 67gkb@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Antonina G. Solopova – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Ekaterina V. Tselovalnikova – Clinical Resident, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: katya6872008@mail.ru.

Viktoriya S. Moskvichyova – Clinical Resident, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Tatevik A. Bibulyan – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Yerevan SMU n.a. Mkhitar Heratsi. E-mail: tblbulyan@gmail.com.

Andrey S. Shkoda – MD, PhD, Professor, Chief Physician, CCH № 67 n.a. L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department. E-mail: 67gkb@mail.ru.

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016.

Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища

А.Г. Солопова¹, В.С. Москвичёва¹, Т.А. Блбулян², А.С. Шкода³, А.Д. Макацария¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци; Армения, Ереван 0025, ул. Корюна, д. 2;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

Для контактов: Антонина Григорьевна Солопова, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Резюме

Рак вульвы – редкая злокачественная опухоль, составляющая 3–8 % от общего показателя заболеваемости злокачественными опухолями женской половой системы. Однако в структуре смертности данная патология занимает четвертое место после рака шейки матки, тела матки и яичников и составляет 18,2 %. Особенности анатомического строения наружных половых органов женщины с развитой системой кровеносных и лимфатических сосудов обуславливают агрессивное течение, склонность к метастазированию и быстрому росту опухоли данной локализации. Перспективы своевременной диагностики рака вульвы и опухолей влагалища имеют прямую связь с повышением грамотности и онкологической настороженности персонала в медицинских учреждениях общего профиля, в реализации которых важную роль играет не только выявление заболевания на ранних стадиях, но и работа с женщинами из групп риска для направления их на дальнейшее обследование и, при необходимости, на лечение в специализированное учреждение. Высокая смертность от данных заболеваний связана с обращаемостью женщин уже на поздних стадиях развития онкологического процесса, а также с недостаточной эффективностью проводимой терапии, что обуславливает необходимость развития исследований в этой области.

Ключевые слова: рак вульвы и влагалища, плоскоклеточный рак вульвы, фотодинамическая терапия

Статья поступила: 28.05.2018 г.; **в доработанном виде:** 19.09.2018 г.; **принята к печати:** 05.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Солопова А.Г., Москвичёва В.С., Блбулян Т.А., Шкода А.С., Макацария А.Д. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):62–70. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070.

Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer

Antonina G. Solopova¹, Viktoriya S. Moskvichyova¹, Tatevik A. Blbulyan², Andrey S. Shkoda³, Alexander D. Makatsariya¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi;
2 Koryun St., Yerevan 0025, Armenia;

³ City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department;
2/44 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia

Corresponding author: Antonina G. Solopova, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Abstract

Vulvar cancer is a rare malignant tumor with the incidence rate of is 3–8 % of the total incidence of female genital malignant diseases. This disease is the 4th common cause of mortality (after cervical, endometrial and ovarian cancers) and accounts for 18.2 % of the total lethal outcomes. The anatomical structure of the external female organs with their extensive lymphatic and vascular networks contribute to the aggressive course, the trend to metastasize and rapid tumor growth. Progress in the timely diagnosis of vulvar and vaginal cancer is directly linked to increased competence and oncological vigilance among general practitioners and healthcare institutions. It is up to the primary care providers to identify women at risk or at the initial stages of cancer, and refer them to specialized medical facilities for further diagnostics and treatment. The high mortality from these diseases may be linked to the late detection and to the sub-optimal therapy, which necessitates further research in this area.

Key words: vulvar and vaginal cancer, squamous cell vulvar cancer, photodynamic therapy

Received: 28.05.2018; **in the revised form:** 19.09.2018; **accepted:** 05.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D. Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):62–70 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070.

Введение / Introduction

Рак вульвы и влагалища – относительно редкие онкогинекологические патологии. Однако при этом рак вульвы занимает четвертое место по числу летальных исходов, уступая раку шейки матки (РШМ), раку тела матки и раку яичников. Вероятно, высокие показатели смертности при визуальной доступности локализации патологического процесса обусловлены недостаточной онкологической настороженностью не только медицинского персонала, но и женщин старшей возрастной группы, относящихся к группе риска по возникновению данной патологии. Позднее выявление заболеваний наружных женских половых органов приводит к возникновению необходимости проведения оперативного лечения большого объема, вызывающего негативные последствия для организма

женщин, что особенно остро отмечается у пациенток молодого возраста и приводит к их дезадаптации, развитию нервно-психических заболеваний, выраженному снижению качества жизни и ухудшению дальнейшего прогноза, вплоть до летального исхода.

Эпидемиология / Epidemiology

Рак вульвы составляет от 3 до 8 % от общего показателя заболеваемости злокачественными опухолями женской половой системы. При этом по числу летальных исходов данная нозология находится на четвертом месте после рака шейки матки, эндометрия и яичников, составляя 18,2% [1].

Доля пациенток с первичным раком влагалища в структуре онкогинекологической патологии составляет 1–2 %. Первичные злокачественные опухоли влагалища

в 90 % случаев представлены плоскоклеточным раком. В США ежегодно регистрируют около 3000 случаев заболевания, а умирают около 800 пациенток с данной патологией. Вторичный (метастатический) рак влагалища встречается в 80 % случаев; первичным очагом обычно служат рак эндометрия и трофобластические опухоли (24–55 %), РШМ (33 %), злокачественные образования мочевого пузыря и почки (5 %), прямой кишки (2 %), молочной железы (1 %), яичников (1 %) [2, 3]. Эти нозологические единицы в основном выявляют у женщин в возрасте 60–70 лет. Но в последнее время наблюдается «омоложение» заболеваний, что связывают с высокой инфицированностью вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1, 4, 5].

Этиопатогенез / Etiopathogenesis

Этиопатогенетические аспекты рака вульвы и влагалища изучены недостаточно хорошо и по сей день. Это связано с полиэтиологичностью факторов возникновения заболевания и вовлечением в развитие опухолевого процесса множества регуляторных систем организма. После проведения многих исследований ученые разных стран убеждены, что развитие онкологических заболеваний вульвы и влагалища связаны с хроническим инфицированием или носительством ВПЧ, чаще всего 16-го типа. Примерно у трети женщин, заболевших раком влагалища, имеются указания в анамнезе на эпителиальную дисплазию или РШМ более 5 лет назад. Многие исследования подтверждают патогенетическую связь возникновения светлоклеточной аденокарциномы влагалища у женщин, матери которых во время беременности принимали диэтилstilbэстрол [6].

К **факторам риска** развития рака вульвы и влагалища относятся [7–10]:

1. гипозестрогенемия;
2. позднее менархе, ранняя менопауза;
3. хроническое ВПЧ-инфицирование или носительство;
4. хронические воспалительные процессы органов репродуктивной системы;
5. наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) или вульварной интраэпителиальной неоплазии (*vulvar intraepithelial neoplasia* – VIN);
6. наличие дистрофических процессов наружных половых органов;
7. сахарный диабет, ожирение;
8. облучение и иммуносупрессия;
9. механическое повреждение слизистой влагалища у женщин с полным выпадением матки при использовании пессариев;
10. реконструктивно-пластические операции в анамнезе;
11. раннее начало половой жизни, частая смена партнеров;
12. отягощенная наследственность по онкогинекологическим заболеваниям.

Классификация / Classification

Этиологическая классификация рака вульвы включает в себя 2 группы:

1. ВПЧ-позитивный, базалиомный или кондиломатозный вариант. Встречается редко и преимущественно у молодых женщин на стадии VIN, с незначительным содержанием кератина и мультифокальным ростом. У пациенток с ВПЧ-позитивными опухолями вульвы могут быть выявлены патологии по типу CIN. Также эти женщины находятся в группе риска по развитию РШМ.

2. ВПЧ-негативный, кератозный. Встречается преимущественно у женщин старше 55 лет. Опухоль развивается на фоне дистрофических процессов или хронических инфекций (но не ВПЧ). У пациенток выявляют VIN или монофокальный инвазивный плоскоклеточный рак с высоким содержанием кератина.

В России, как правило, применяют **клинико-морфологическую классификацию** заболеваний вульвы по Я.В. Бохману (1989), в которой выделяют [3]:

- I. Фоновые процессы:
 1. крауроз;
 2. гиперпластическая дистрофия:
 - 1) без атипии; 2) с атипией;
 3. смешанная дистрофия (гиперпластическая дистрофия – крауроз);
 4. кондиломы;
 5. невус.
- II. Дисплазии:
 1. слабая;
 2. умеренная;
 3. тяжелая.
- III. Преинвазивная карцинома (рак *in situ*): развивается на фоне дистрофии, болезни Боуэна и эритроплакии Кейра.
- IV. Микроинвазивный рак (инвазия не превышает 1,0–5,0 мм и не более 2 см в диаметре) – термин был введен для обоснования сокращения объема оперативного вмешательства в связи с низкой частотой метастазирования.
- V. Болезнь Педжета в области вульвы:
 1. преинвазивная форма;
 2. инвазивная форма.
- VI. Инвазивный рак:
 1. плоскоклеточный (ороговевающий или неороговевающий);
 2. аденокарцинома;
 3. базальноклеточный;
 4. низкодифференцированный.
- VII. Неэпителиальные злокачественные опухоли:
 1. злокачественная меланома;
 2. саркома.

По гистологической структуре выделяют [7, 11]:

1. плоскоклеточный рак (сюда же относят базально-клеточную и бородавчатую карциномы);

2. аденокарцинома;
3. болезнь Педжета;
4. аденоплоскоклеточная карцинома;
5. карцинома бартолиновой железы;
6. меланома вульвы.

Типичная локализация опухоли влагалища – задняя стенка верхней части влагалища; также опухоль может находиться в средней или нижней его части, либо распространяться на окружающие ткани – влагалищно-ректальную перегородку, паравагинальную клетчатку и органы (прямую кишку, мочевого пузыря), а также давать отдаленные метастазы. Метастазирование происходит преимущественно лимфогенным путем, метастазы чаще выявляются в регионарных лимфатических узлах: подвздошно-запирательных, аноректальных, сакральных, пахово-бедренных.

Цитологически рак влагалища может происходить из: 1) эпителиальных клеток; 2) желез влагалища; 3) гладких или поперечно-полосатых мышечных клеток его стенки.

Гистологически выделяют: 1) плоскоклеточный рак влагалища; 2) аденокарциному (эндометриоидную, светлоклеточную); 3) меланому; 4) саркому (лейомиосаркому, рабдомиосаркому) [6].

Опухоли влагалища имеют 3 *основные анатомические формы роста* [12]:

1) экзофитная, эвертирующая или папиллярная форма опухоли – она расположена на широком основании, которое в последующем может некротизироваться с образованием кратерообразной язвы;

2) инфильтрирующая или индуративная форма опухоли – имеет неровные края, изъязвляется только на поздних стадиях заболевания;

3) солитарные опухолево-язвенные формы – выглядят как отдельные инфильтративные узлы с четко очерченными краями и изъязвлением.

Для классификации опухолей влагалища используют международные классификации по системе TNM (*tumor, nodus, metastasis*) и по стадиям FIGO (Международная федерация акушеров-гинекологов). Опухоли, которые распространяются на влагалищную часть шейки матки и достигают области ее наружного канала, относят к РШМ. Опухоли, вовлекающие вульву, классифицируют как опухоли вульвы.

Клиническая картина / Clinical picture

Особенности анатомического строения наружных половых органов женщины с развитой сетью лимфатических и кровеносных сосудов делают рак данной области очень агрессивным и склонным к раннему метастазированию и быстрому росту. Наиболее часто рак вульвы локализуется в области больших или малых половых губ и может носить как односторонний, так и двухсторонний характер, нередко на клиторе, иногда в области задней спайки. При раке вульвы женщин могут беспокоить длительно незаживающие язвочки, при образовании которых появляются сукровичные выделения, «кровомазания»

при экзофитном характере роста опухоли. На поздних стадиях заболевания при наличии метастазов выявляются увеличенные паховые, бедренные, подвздошные лимфоузлы, отек лобка, нижних конечностей. При наличии отдаленных метастазов выявляются симптомы, характерные для пораженного ими органа [7, 13, 14].

При раке влагалища основные жалобы не будут сильно отличаться от рака вульвы: кровянистые выделения, лейкорея, боль в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, расстройства мочеиспускания. Выраженность симптоматики зависит от распространенности опухоли. На поздних стадиях симптомы схожи с таковыми при раке вульвы и проявляются отеками нижних конечностей, увеличенными регионарными лимфатическими узлами; при наличии метастазов может наблюдаться гематурия, мочеполовые и ректовагинальные свищи [2, 12].

Профилактика / Prophylaxis

Профилактика должна быть направлена в первую очередь на предупреждение заражения инфекциями, передающимися половым путем, устранение обменно-эндокринных нарушений, соблюдение правил личной гигиены, формирование здорового образа жизни, правильного питания, лечение сопутствующих патологий. Также необходимы профилактические ежегодные осмотры гинеколога, проведение вульвоскопического исследования у женщин после 30 лет, цитологическое и гистологическое исследование мазков-отпечатков, соскобов [6, 9, 15]. Основная задача профилактики рака вульвы и влагалища – устранение клинических и субклинических форм папилломавирусной инфекции, вплоть до элиминации ВПЧ из эпителия, что относится к методам вторичной профилактики возникновения злокачественных процессов вульвы и влагалища в дальнейшем. Немаловажно и лечение дистрофических процессов. При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения более 6 мес следует решать вопрос о хирургическом лечении. Такой вариант ведения пациенток с дистрофическими заболеваниями минимизирует риск развития рака вульвы, дает возможность применить щадящую органосберегающую операцию у женщин молодого возраста, что повышает их реабилитационный потенциал.

Кроме всего вышесказанного, хотелось бы добавить, что скрининг на ВПЧ-инфекцию и вакцинация от вируса, несомненно, снизят развитие онкогинекологических патологий.

Диагностика / Diagnostics

Диагностика рака вульвы, как и рака влагалища, не должна представлять трудностей в связи с визуальной доступностью данной области для исследования. Несмотря на это, по данным разных авторов, у 60–80 % больных данные патологии выявляют на II–III стадии заболевания [16–18].

Специфических методов скрининга рака вульвы не разработано. Пациенткам с дистрофическими заболеваниями проводят вульвоскопию, цитологическое исследование мазков и определение уровня антигена плоскоклеточной карциномы SCCA (*squamous cell carcinoma antigen*) в сыворотке крови. При плоскоклеточном раке отмечается увеличение секреции антигена опухолевыми клетками, что, возможно, играет роль в процессах инвазии и метастазирования карциномы. Наблюдается некая зависимость между концентрацией антигена в крови с размерами опухоли и ее стадией, агрессивным характером роста и наличием метастазов в лимфатических узлах и других органах [4, 13].

Диагноз рака вульвы ставят на основании: 1) гинекологического осмотра; 2) расширенной вульвоскопии атипичных участков; 3) цитологического исследования (атипичные клетки); 4) определения уровня антигена плоскоклеточной карциномы SCCA в сыворотке крови; 5) полимеразной цепной реакции для выявления ВПЧ; 6) биопсии и гистологического исследования; 7) ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза и лимфоузлов, брюшной полости, рентгенографии грудной клетки, позитронно-эмиссионной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), цистоскопии, ректороманоскопии, изотопного исследования для определения стадии процесса и наличия метастазов [9].

Газовоконтрастная вульвография – новый метод рентгенодиагностики при раке вульвы, позволяющий дифференцировать границы ткани опухоли, глубину ее прорастания, фиброзные изменения постоперационной зоны, если опухоль рецидивная, что тем самым позволяет подобрать оптимальный объем оперативного вмешательства и оценить эффективность проводимого ранее лечения. Для этого методом пальпации определяют поверхностно расположенную часть опухоли и смазывают йодсодержащим водорастворимым контрастным веществом группы диатриазота, что позволяет четко дифференцировать ее на рентгеновских снимках. После проводят введение углекислого газа на расстоянии 1,0–1,5 см от образования на глубине 5 см. Затем выполняют серию рентгенограмм по Гехману–Фрумкину в сагиттальной и 2 полубоковых проекциях. Данный модифицированный способ газовоконтрастной вульвографии позволяет свести к минимуму «наложение» теней, что представляет собой значительное преимущество по сравнению с пневморентгенографией с использованием негативной контрастной среды, предполагающей нагнетание воздуха в мягкие ткани вульвы через иглу шприца. Способ технически простой, доступный, может быть применен как для поверхностно, так и для глубоко расположенных опухолей вульвы, безопасен, потому как даже при случайном попадании углекислого газа в сосуд малого диаметра газовая эмболия не возникнет [19].

При раке влагалища оценивают состояние вульвы, шейки и тела матки. Поскольку большинство опухолей

влагалища локализуется в его верхней трети, необходимо тщательно исследовать своды влагалища. Для установления диагноза требуется последовательное выполнение цитологического исследования, кольпоскопии и биопсии. Для уточнения состояния окружающих тканей и распространенности процесса проводят цистоскопию, ректороманоскопию, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографию органов грудной клетки и МРТ. При необходимости выполняют экскреторную урографию, радиоизотопную ренографию и лимфографию [2, 12].

Лечение / Treatment

Тактика ведения больных с раком вульвы зависит от стадии, но всегда следует общим принципам: комбинация хирургического и лучевого лечения с учетом индивидуальных особенностей.

Традиционный объем операции при инвазивном раке вульвы – радикальная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфодиссекцией через отдельные разрезы. Правила анатомической зональности должны соблюдаться независимо от объема удаляемых тканей при раке вульвы. Для злокачественных опухолей вульвы анатомическая зона включает вульву или ее часть, пахово-бедренные лимфоузлы, жировую клетчатку и кожу лобка предлобковой области, расположенной между вульвой и регионарными лимфоузлами.

Удаление опухоли необходимо проводить единым блоком в пределах анатомической зоны без нарушения целостности футляра, образованного фасциальными листками или подкожно-жировой клетчаткой.

Лучевая терапия как самостоятельное лечение рака вульвы возможна в следующих вариациях: дистанционная лучевая терапия; короткодистанционная рентгенотерапия; аппликационная и внутритканевая гамма-терапия; сочетанная лучевая терапия (дистанционная + короткодистанционная рентгенотерапия; дистанционная + внутритканевая гамма-терапия).

Лучевая терапия может быть рекомендована только пациенткам, имеющим противопоказания к оперативному лечению, либо отказавшимся от него. Использование сочетанной лучевой терапии с нетрадиционным фракционированием дозы доказало, что 5-ти и 10-тилетняя выживаемость не уступает таковой при проведении комбинированного лечения [13, 20, 21].

Метод выбора при дистанционной лучевой терапии рака вульвы – облучение электронным пучком. Предоперационную электронную лучевую терапию проводят в суммарной дозе 35–40 Гр. Если злокачественный процесс распространился на влагалище или уретру, дистанционное облучение дополняют внутритканевой (эндовагинальной или эндоуретральной) гамма-терапией в суммарной дозе 45–60 Гр. Параллельно облучению первичной опухоли проводят лучевую терапию регионарных лимфатических узлов суммарной дозой 45–55 Гр [9, 19, 22].

Особого внимания заслуживает фотодинамическая терапия (ФДТ). Этот современный метод лечения является органосберегающим, его использование возможно как при предраковых процессах, так и при злокачественных заболеваниях вульвы и влагалища. Суть ФДТ заключается в избирательном воздействии лазерного луча на опухолевые клетки, предварительно sensibilizированные порфириновым тумотропным красителем. Часто у пациенток есть сопутствующие патологии, которые являются противопоказанием к хирургическому вмешательству, тогда как ФДТ практически не имеет противопоказаний. Полная клиническая ремиссия по данным цитологического и морфологического исследования через 1 год после проведения ФДТ была достигнута у 95 % больных. Таким образом, метод ФДТ позволяет провести органосохраняющее лечение, сочетая высокую эффективность и безопасность [9, 11, 23].

При выборе метода лечения рака влагалища руководствуются следующими параметрами: стадия опухолевого процесса, его локализация, гистологическое строение образования; также обращают внимание на возраст пациентки и наличие у нее сопутствующих заболеваний. Как правило, применяют хирургическое, комбинированное и комплексное лечение.

Чаще всего хирургический метод используется при преинвазивном раке влагалища и включает лазеро-поризацию, электрокоагуляцию, эксцизию и частичную вагинэктомию, проведение которой возможно на I стадии заболевания.

В случае инвазивного рака, локализованного в верхней трети влагалища, у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста предпочтение отдается расширенной гистерэктомии с удалением верхней половины влагалища. Крайне редко выполняют экстирпацию влагалища, так как при этом предполагается эквисперация таза для обеспечения радикальности операции. Данный вид вмешательства приводит к развитию психофизических осложнений и существенно не влияет на отдаленные результаты лечения [17].

При выявлении рака влагалища на поздних стадиях применяют лучевую терапию с дополнением ее лекарственной – цисплатин 40 мг/м² 2 раза в неделю. Предпочтение отдается дистанционной лучевой и брахитерапии. Показание к сочетанному лучевому лечению – местно-регионарное распространение злокачественного процесса [12, 24]. В зависимости от стадии заболевания подбирается доза облучения в диапазоне от 45 до 90 Гр.

Главным критерием оценки проведенной терапии является безрецидивная выживаемость больных [12, 17, 24].

Прогноз / Prognosis

Прогноз при раке вульвы зависит от локализации опухоли, ее размера, глубины инвазии, состояния региональных лимфатических узлов. Наихудшим

прогнозом отличается рак вульвы с локализацией в области клитора, наиболее благоприятным – в области малых половых губ. Чем больше опухоль и глубже инвазия, тем вероятнее метастазирование: даже при опухоли с глубокой стромальной инвазией и при ее размере, соответствующем стадии T1, у пациенток часто возникают регионарные метастазы в паховых лимфоузлах.

Смертность от рака вульвы составляет примерно 0,5 на 100 тыс. населения. На ранних стадиях эффективность лечения достаточно высока, но как уже говорилось ранее, при первичном обращении злокачественный процесс нередко достигает III стадии. Общая 5-летняя выживаемость при раке вульвы не превышает 75 %: на I стадии – 98 %, на II – 85 %, на III – 74 %, на IV – 31 %. Если в лимфатических узлах нет метастазов, то независимо от стадии выживаемость составляет 96 %, а при их вовлечении снижается до 66 % [25, 26].

На продолжительность безрецидивного периода жизни пациентки влияют следующие факторы: стадия заболевания при обращении (чем меньше стадия заболевания, тем выше выживаемость), глубина прорастания в окружающие ткани (чем больше инвазия, тем короче безрецидивный период), проведенное лечение (применение химиотерапии в комплексе лечения увеличивает безрецидивную выживаемость); если во время оперативного вмешательства резекцию тканей выполняли с отступом менее 8 см от края, риск возвращения заболевания увеличивается. Рецидив рака вульвы отмечается в 25–30 % случаев после оперативного лечения как с применением, так и без применения лучевой терапии; 80 % всех рецидивов происходит в первые 3 года после операции и чаще отмечается в паховых лимфоузлах. У женщин, имеющих фоновые дистрофические заболевания вульвы, возможно повторное возникновение первичной опухоли (*de novo*). Прогноз при рецидиве в области вульвы благоприятнее, чем при рецидиве в области лимфоузлов. Именно поэтому следует проводить тщательное наблюдение за женщинами с данной патологией для выявления рецидивов на ранней стадии. Пациентки должны осуществлять визиты к врачу каждые 3 мес в течение первых 3 лет, далее 1 раз в полгода в течение 2–3 лет и затем 1 раз в год. Также рекомендуется проводить самоконтроль состояния вульвы, например, с помощью зеркала, с целью раннего определения каких-либо изменений [8, 27–29].

Прогноз заболевания (рака влагалища) находится в зависимости от следующих факторов:

1) стадия заболевания – чем более ранняя, тем благоприятнее прогноз;

2) локализация процесса – расположение опухоли в верхней трети свода влагалища прогностически благоприятнее, что связано с лимфооттоком и доступностью для проведения облучения. В свою очередь, расположение в нижней трети свода влага-

лица считается прогностически неблагоприятным фактором;

3) при размере опухоли до 5 см в наибольшем диаметре 10-летний период локального рецидивирования составляет 20 %, а при опухолях больше 5 см – 40 %;

4) форма роста – экзофитный рост опухоли считается благоприятнее, чем язвенно-инфильтративный, что объясняется более глубокой инвазией и возможным повреждением как смежных органов, так и массивностью повреждения окололежащих тканей;

5) возраст пациентки – в связи с наличием сопутствующих патологий и иммуносупрессией на их фоне.

По данным наблюдения 843 больных раком влагалища, показатель 5-летней выживаемости пациенток с I стадией составляет 64–90 %, со II – 31–80 %, с III – 0–79 %, с IV – 0–62 %. Диспансерное наблюдение в течение первого года после лечения осуществляется 1 раз в квартал, второго – 1 раз в полгода, пятого и последующих – 1 раз в год [2, 12, 27].

Заключение / Conclusion

Несмотря на низкую распространенность злокачественных опухолей вульвы и влагалища, показатель смертности остается высоким, что обусловлено рядом причин – поздняя обращаемость пациенток, долгое

время игнорирующих имеющиеся симптомы, и отсутствие онкологической настороженности у врачей в учреждениях общего профиля в отношении данных заболеваний. Именно поэтому, помимо усовершенствования методов диагностики, включающих гинекологический осмотр, расширенную вульвоскопию, изучение цитологической картины, определение уровня антигена плоскоклеточной карциномы SCCA в сыворотке крови, биопсию, УЗИ и МРТ, необходимо также развить профилактическое направление, работая как с пациентками из групп риска (в том числе проведение скрининга и вакцинации против ВПЧ-инфекции), так и с медицинским персоналом. Чем раньше выявлены данные заболевания, тем благоприятней прогноз и шире арсенал медицинской помощи: помимо стандартного хирургического радикального вмешательства, лучевой и химиотерапии, возможно применение и новейших органосохраняющих методов, в частности ФДТ, сочетающей в себе высокую эффективность и минимальную возможность развития нежелательных реакций. Таким образом, активная профилактическая работа, ранняя диагностика и правильно подобранное лечение могут позволить снизить смертность от данных заболеваний, сократить количество рецидивов и сохранить качество жизни пациенток.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.
2. Воробьева Л.И., Неспрядько С.В., Гончарук И.В. и др. Рак влагалища: современное состояние проблемы. *Клиническая онкогинекология*. 2014;(1):46–50.
3. Клиническая онкогинекология: в 3 т. Под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Е. Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. 188 с.
4. Lai J., Ellery R., Nordin A. et al. Vulvar cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG*. 2014;121(6):728–38.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
6. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
7. Пушкарев В.А., Мазитов И.М., Хуснутдинов Ш.М., Голов Е.К. Анализ клинико-патологических особенностей рака вульвы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(3):50–4.
8. Пушкарев В.А., Мазитов И.М., Хуснутдинов Ш.М. Анализ клинического течения рака вульвы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(2):87–90.
9. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Иванов А.Е., Маландин А.Г. Предрак и рак женских наружных половых органов. М.: МИА, 2007. 80 с.
10. Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;21(1):115–21.
11. Коржевская Е.В., Кравец О.А., Кузнецов В.В., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных плоскоклеточным раком вульвы. М., 2014. 21 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/06.pdf>. [Дата доступа: 15.09.2018].
12. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. Злокачественные опухоли влагалища. В кн.: Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Бином, 2016.97–108.
13. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;20(7):305–13.
14. Dellinger T.H., Hakim A.A., Lee S.J. et al. Surgical management of vulvar cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):121–8.
15. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):366–75.
16. Siegel D.A., Wilson R., Wilkinson E.J. et al. Evaluation of the vulvar cancer histology code reported by central cancer registries: importance in epidemiology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):139–43.
17. Грицай А.А., Коржевская Е.В., Кравец О.А., Кузнецов В.В., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. М., 2014. 11 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/05.pdf>. [Дата доступа: 15.09.2018].
18. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология*. 2013;15(2):58–61.
19. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(2):26–35.
20. Неродо Г.А., Захарова Н.П. Возможности рентгенодиагностики рецидивного рака вульвы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;8–2:251–3.
21. Derdelis G., Pergialiotis V., Terzakis E. et al. The impact of inguinal lymph node micrometastases in patients with vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):435–8. DOI: 10.1007/s00404-016-4233-4.
22. Крикунов Л.И., Мкртчян Л.С., Каплан М.А. и др. Возможности фотодинамической терапии рака вульвы. *Радиация и риск*. 2015;24(2):107–15.
23. Dorney K.M., Growdon W.B., Clemmer J. et al. Patient, treatment and discharge factors associated with hospital readmission within

- 30 days after surgery for vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):136–9.
24. Филоненко Е.В., Чулкова О.В., Серова Л.Г. Возможности фотодинамической терапии в лечении дистрофических заболеваний, интраэпителиальных неоплазий и рака вульвы. *Российский биотерапевтический журнал.* 2016;15(1):110–1.
 25. Schierbeck L.L., Rejmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *Br Med J.* 2012;345:e6409.
 26. Chokoeva A.A., Tchernev G., Castelli E. et al. Vulvar cancer: a review for dermatologists. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(7–8):164–77. DOI: 10.1007/s10354-015-0354-9.
 27. Tsvetkov Ch., Gorchev G., Tomov S. et al. Prognostic models in modern management of vulvar cancer. *Akush Ginekol (Sofia).* 2016;55(1):17–26.
 28. Carter J., Stabile C., Seidel B. et al. Vaginal and sexual health treatment strategies within a female sexual medicine program for cancer patients and survivors. *J Cancer Surviv.* 2017;11(2):274–83. DOI: 10.1007/s11764-016-0585-9.
 29. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(2):165–8.
 30. Недоро Е.А., Недоро Г.А., Иванова В.А. Анализ сроков появления рецидивов и безрецидивной выживаемости у больных раком вульвы. *Российский медицинский журнал.* 2014;(2):18–21.

References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost').] Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. *Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIIZ» MZ RF.* 2016. 250 p (in Russ.).
2. Vorobyova L.I., Nespyadko S.V., Goncharuk I.V. et al. Vaginal cancer: current state of the problem. [Rak vlagalishcha: sovremennoe sostoyaniye problemy]. *Klinicheskaya onkoginekologiya.* 2014;(1):46–50 (in Russ.).
3. Clinical oncogynecology: in 3 v. [Klinicheskaya onkoginekologiya: v 3 t. Pod red. F.Dzh. Disai, U.T. Krismana; per. s angl. pod red. E. G. Novikovoj]. *Moskva: Rid Elsiver.* 2011. 188 p (in Russ.).
4. Lai J., Ellery R., Nordin A. et al. Vulval cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG.* 2014;121(6):728–38.
5. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the UIS countries in 2012. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 godu. Pod red. M.I. Davydova i E.M. Aksel']. *Moskva: Izdatel'skaya gruppa RONG.* 2014. 226 p (in Russ.).
6. Gynecology. National guideline. [Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Suhij, V.N. Serova, I.B. Manuhina, V.E. Radzinskogo]. *Moskva: GEOTAR-Media.* 2017. 1008 p (in Russ.).
7. Pushkarev V.A., Mazitov I.M., Khusnutdinov Sh.M., Golov E.K. Analysis of clinical and pathological peculiar properties of vulvar cancer. [Analiz kliniko-patologicheskikh osobennostey raka vul'vy]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana.* 2014;9(3):50–4 (in Russ.).
8. Pushkarev V.A., Mazitov I.M., Khusnutdinov Sh.M. Analysis of the clinical course of vulvar cancer. [Analiz klinicheskogo techeniya raka vul'vy]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana.* 2012;7(2):87–90 (in Russ.).
9. Solopova A.G., Makatsaria A.D., Ivanov A.E., Malandin A.G. Precancer and cancer of the female external genital organs. [Predrak i rak zhenskikh naruzhnykh polovyykh organov]. *Moskva: MIA.* 2007. 80 p (in Russ.).
10. Suleymanova N.D. Risk factors for malignant tumors of the female genital organs. [Faktory riska zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh polovyykh organov]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2014;21(1):115–21 (in Russ.).
11. Korzhetskaya E.V., Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Khokhlova S.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Moskva.* 2014. 21 p (in Russ.). Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/06.pdf>. [Accessed: 15.09.2018].
12. Korzhetskaya E.V., Kuznetsov V.V., Gritsay A.N. Malignant tumors of the vagina. In: Clinical oncogynecology: a guideline for doctors. [Zlokachestvennye opuholi vlagalishcha. V kn.: Klinicheskaya onkoginekologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.P. Kozachenko]. *Moskva: Binom.* 2016. 97–108 (in Russ.).
13. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;20(7):305–13.
14. Dellinger T.H., Hakim A.A., Lee S.J. et al. Surgical management of vulvar cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(1):121–8.
15. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):366–75.
16. Siegel D.A., Wilson R., Wilkinson E.J. et al. Evaluation of the vulvar cancer histology code reported by central cancer registries: importance in epidemiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(1):139–43.
17. Gritsay A.A., Korzhetskaya E.V., Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Khokhlova S.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom vlagalishcha]. *Moskva.* 2014. 11 p (in Russ.). Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/05.pdf>. [Accessed: 15.09.2018].
18. Demidov L.V., Utiashev I.A., Kharkevich G.Yu. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated melanoma of the skin. [Rol' vemurafeniba v lechenii disseminirovannoy melanomy kozhi]. *Sovremennaya onkologiya.* 2013;15(2):58–61 (in Russ.).
19. Mazurenko N.N. Genetic features and markers of melanoma of the skin. [Geneticheskie osobennosti i markery melanomy kozhi]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2014;1(2):26–35 (in Russ.).
20. Nerodo G.A., Zakharova N.P. The possibilities of radiodiagnosis of recurrent vulvar cancer. [Vozmozhnosti rentgenodiagnostiki recidivnogo raka vul'vy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2015;8–2:251–3 (in Russ.).
21. Derdelis G., Pergialiotis V., Terzakis E. et al. The impact of inguinal lymph node micrometastases in patients with vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(2):435–8. DOI: 10.1007/s00404-016-4233-4.
22. Krikunov L.I., Mkrtchyan L.S., Kaplan M.A. et al. The possibilities of photodynamic therapy of vulvar cancer. [Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii raka vul'vy]. *Radiatsiya i risk.* 2015;24(2):107–15 (in Russ.).
23. Dorney K.M., Growdon W.B., Clemmer J. et al. Patient, treatment and discharge factors associated with hospital readmission within 30 days after surgery for vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):136–9.
24. Filonenko E.V., Chulkova O.V., Serova L.G. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of degenerative diseases, intraepithelial neoplasias and vulvar cancer. [Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii v lechenii distroficheskikh zabolevaniy, intraepitelial'nykh neoplazij i raka vul'vy]. *Rossiyskij biotерапевтический журнал.* 2016;15(1):110–1 (in Russ.).
25. Schierbeck L.L., Rejmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *Br Med J.* 2012;345:e6409.
26. Chokoeva A.A., Tchernev G., Castelli E. et al. Vulvar cancer: a review for dermatologists. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(7–8):164–77. DOI: 10.1007/s10354-015-0354-9.
27. Tsvetkov Ch., Gorchev G., Tomov S. et al. Prognostic models in modern management of vulvar cancer. *Akush Ginekol (Sofia).* 2016;55(1):17–26.
28. Carter J., Stabile C., Seidel B. et al. Vaginal and sexual health treatment strategies within a female sexual medicine program for cancer patients and survivors. *J Cancer Surviv.* 2017;11(2):274–83. DOI: 10.1007/s11764-016-0585-9.
29. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(2):165–8.
30. Nedoro E.A., Nedoro G.A., Ivanova V.A. Analysis of recurrence timing and relapse-free survival in patients with vulvar cancer. [Analiz srokov poyavleniya recidivov i bezrecidivnoy vyzhivaemosti u bol'nykh rakom vul'vy]. *Rossiyskij medicinskij zhurnal.* 2014;(2):18–21 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Москвичёва Виктория Сергеевна – клинический ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного факультета ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Блбулян Татевик Арменовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: tblbulyan@gmail.com.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: 67gkb@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Antonina G. Solopova – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Viktoriya S. Moskvichyova – Clinical Resident, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Tatevik A. Blbulyan – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Yerevan SMU n.a. Mkhitar Heratsi. E-mail: tblbulyan@gmail.com.

Andrey S. Shkoda – MD, PhD, Professor, Chief Physician, CCH № 67 n.a. L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department. E-mail: 67gkb@mail.ru.

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40



Препятствует
образованию
тромбов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



Нормализует
венозный
отток¹



Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; < 1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000 < 1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (< 1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теofilлина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® N в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® N в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>
RU_CUR_01_2018. Одобрено 12.01.2018. Годен до 01.2020



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gripocovid.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649 54 95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона

Н.С. Стулёва¹, А.В. Воробьев¹, Э.А. Оруджова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44

Для контактов: Надежда Сергеевна Стулёва, e-mail: stulevans@mail.ru

Резюме

Одной из причин неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и синдрома потери плода может быть сочетанная тромбофилия. Данный клинический случай показывает необходимость учета возможного наличия генетической и приобретенной тромбофилии у пациенток при подготовке к ЭКО. Важной проблемой акушерско-гинекологической практики являются так называемые тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз церебральных, печеночных, селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Ключевую роль в патогенезе играет гиперкоагуляция, обусловленная наследственной или приобретенной тромбофилией, которая обнаруживается у 7 % пациентов. Важнейшей причиной тромбоза редких локализаций является антифосфолипидный синдром, который прослеживается у 15–30 % пациентов, а наследственные тромбофилии выявляются в 30 % случаев. Наибольший риск в возникновении тромбоза наблюдается при беременности, приеме оральных контрацептивов, процедуре ЭКО, воспалении.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, неудачи имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбоз

Статья поступила: 16.08.2018 г.; **в доработанном виде:** 12.10.2018 г.; **принята к печати:** 14.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации

Для цитирования: Стулёва Н.С., Воробьев А.В., Оруджова Э.А. Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):72–78. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.072-078.

A case of mesenteric vein thrombosis developed in the first trimester of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with antiphospholipid syndrome

Nadezhda S. Stuleva¹, Alexander V. Vorobiev¹, Esmira A. Orudzhova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department;
Russia, 123423 Moscow, Salam Adilya St., 2/44

Corresponding author: Nadezhda S. Stuleva, e-mail: stulevans@mail.ru

Abstract

Combined thrombophilia is known as a probable cause of recurrent in vitro fertilization (IVF) failures. The present clinical case demonstrates the importance of considering the possibility of inherited or acquired thrombophilia in patients under the preparation for IVF. Thromboses of rare locations (hepatic vein, splenic vein, mesenteric vein, ovarian vein, retinal vein, cerebral vein, portal vein, axillary and subclavian vein) are life-threatening conditions. Most often thrombosis of atypical location develops in patients with inherited hemostatic defects, e.g. genetic thrombophilia. Such thromboses can also result from acquired abnormalities of hemostasis, which include antiphospholipid syndrome, pregnancy-associated hypercoagulability, IVF, oral contraception, or ovarian hyper-stimulation within IVF procedures.

Key words: in vitro fertilization, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, IVF implantation failure, assisted reproductive technologies, thrombosis

Received: 16.08.2018; **in the revised form:** 12.10.2018; **accepted:** 14.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Stuleva N.S., Vorobiev A.V., Orudzhova E.A. A case of mesenteric vein thrombosis developed in the first trimester of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with antiphospholipid syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):72–78 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.072-078.

Введение / Introduction

Различные состояния, связанные с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), могут быть причинами нарушений функции системы гемостаза, которые в свою очередь ведут к повышению риска тромботических осложнений. В отличие от тромботических осложнений, развивающихся при беременности (тромбозы нижних конечностей), для пациенток после программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) характерны тромбозы глубоких вен верхних конечностей [1]. Как правило, эти осложнения возникают после стихания симптомов гиперстимуляции яичников. Вследствие введения высоких доз гормональных препаратов повышается уровень эстрадиола в абдоминальной жидкости и, соответственно, в дренажной системе лимфатических сосудов, связанных с грудным лимфатическим протоком. В этих условиях активация механизмов свертывания в рамках наступившей беременности дополнительно усиливает

приобретенный и генетически обусловленный тромботический риск [2].

В отношении предупреждения формирования тромба эффективно применение любого противотромботического препарата. Однако уже после формирования тромба в крупном сосуде назначение гепарина не устраняет риск фрагментации тромба и тромбоэмболии. В существующих клинических рекомендациях от 2014 г. этому вопросу не уделено внимание [3]. Такие нарушения, особенно у женщин без предшествующего тромботического анамнеза, не рассматриваются как состояния повышенного тромботического риска, которые могут усугубляться из-за нарушения гестационной адаптации системы гемостаза [4, 5]. В процессе ведения беременности у женщин после ВРТ важно обращать внимание на необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений и лечения нарушений микроциркуляции жизненно важных органов и плаценты. Это позволяет

рассматривать противотромботическую терапию во время беременности как обязательное условие предупреждения внутриутробной задержки развития плода (ВЗРП), плацентарной недостаточности, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [6, 7].

Объем исследований и лекарственной терапии должен соответствовать задачам предупреждения прерывания беременности, преждевременных родов, рождения маловесных и экстремально маловесных детей. Важным вопросом традиционно является определение сроков начала лечения микроциркуляторных нарушений. Наиболее эффективна профилактика нарушений микроциркуляции путем предотвращения формирования тромбоцитарно-фибриновых тромбов в системе микроциркуляции с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [8]. Однако начало лечебного применения НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ) даже сразу после обнаружения активации свертывания крови по эффективности и безопасности не соответствует задачам ведения беременности. Кроме того, в процессе лечебного применения гепарина состояние может усугубиться при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении [9], отслойки хориона и других осложнений, исключающих (хоть и временно) применение гепарина. Применение НМГ наиболее безопасно даже при высоком риске геморрагий (отслойка хориона, низкое расположение хориона и др.). Эффективность НМГ оказалась достаточной, в том числе при длительном применении у беременных (более 4 нед) [10]. Эффективность при длительном применении НМГ во многом реализуется за счет независимого действия антитромбина III (АТ-III) и подавлена FVIII. В расчетных дозах (профилактическая и лечебная) НМГ не вызывают гипокоагуляции и риска геморрагий.

Разные варианты гепаринорезистентности (даже кратковременной) могут быть обусловлены самим характером течения беременности, гистологическими полиморфизмами и нарушениями гестационной адаптации системы гемостаза [11].

Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза могут быть обусловлены:

- активацией свертывания крови, связанной с применением ВРТ;
- возможным наличием генетических полиморфизмов, определяющих специфику и характер активации системы гемостаза;
- манифестацией и присоединением факторов приобретенного тромботического риска – антифосфолипидного синдрома (АФС), циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) или антифосфолипидных антител (АФА), резистентности активированного протеина С, снижения активности АТ-III, усилением активности FVIII, резистентности FV к активированному протеину С и т. д. [12, 13].

В клинической практике с целью обнаружения нарушений ранней гестационной адаптации системы гемостаза (тотальной гиперактивации или фрагментационной гиперактивации за счет плазменного или тромбоцитарного звена системы гемостаза) может быть осуществлено определение тромбинемии, уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), активности фибринообразования (Д-димер) и тромбоцитопатических проявлений [14, 15]. Таким образом, гемостатический контроль во время беременности у женщин, перенесших ВРТ, а также синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и т. д., нельзя считать излишним мероприятием.

Клинический случай / Clinical case

Пациентка Н. обратилась на сроке 13–14 нед беременности после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) в ООО «Медицинский женский центр» в связи с окклюзивным тромбозом верхней брыжеечной вены, возникший на сроке 8–9 нед. Пациентке была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой были выявлены признаки некроза участка тонкой кишки. Выполнена экстренная операция: Резекция участка тонкой кишки. Энтеро-энтеростомия. Дренаж брюшной полости. Гистологическое заключение: венозный тромбоз сосудов тонкой кишки с воспалением стенок вены. Пациентка решила сохранить беременность. Ей был назначен НМГ (эноксапарин натрия в дозе 6000 МЕ анти-Ха 2 раза в сутки). Для дальнейшего обследования пациентка была направлена к нам.

У пациентки были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза; мутации FV Лейден и FII протромбина не обнаружены. Выявлена патология эндогенного фибринолиза: гомозиготная форма ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и фибриногена, также обнаружена предрасположенность к усилению агрегации тромбоцитов (гомозиготная форма полиморфизма гликопротеинов Gr-Ia, Gr-IIIa). Также были найдены гетерозиготные варианты полиморфизма провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1β, CD46). Было обнаружено повышение уровня антител к аннексину V – 36,0 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл), уровень других антифосфолипидных антител был в пределах референсных значений. Концентрация гомоцистеина была повышена до 15 мкмоль/л (норма для беременности < 7 мкмоль/л). Содержание ADAMTS-13 составило 0,88 мкг/мл (норма – 0,60–1,60 мкг/мл), ингибитора ADAMTS-13 – 25,54 Ед/мл (норма < 12 Ед/мл).

При исследовании функции системы гемостаза была выявлена высокая активность тромбоцитов: при стимуляции АДФ – 89 %, ристомиином – 90 % (норма от 30 до 50 %); РФМК – резко положительные, уровни Д-димера на фоне применения НМГ (эноксапарин натрия в дозе 6000 МЕ 2 раза в сутки, подкожно) – в пределах нормы; ВА – отрицательный; АТ-III, протеины С и S – в пределах референсных значений.

Был поставлен диагноз: Беременность 13–14 нед после ЭКО и ПЭ. Состояние после окклюзивного тром-

боза верхней брыжеечной вены. Антифосфолипидный синдром. Полиморфизмы генов системы гемостаза. Синдром потери плода в анамнезе. Гипергомоцистеинемия. Миома матки.

Соматический анамнез: аутоиммунный тиреоидит.

Семейный тромботический анамнез: у деда – инсульт в возрасте 55 лет, у бабушки – сахарный диабет 2-го типа.

Гинекологический анамнез: менструальная функция – в течение жизни нарушений менструального цикла не было; менструация по 3–4 дня через 28 дней.

Гинекологические заболевания: миома матки с 2009 г. В 2009 г. – гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия (гистологическое заключение – железистый полип эндометрия).

Первая беременность в 2011 г. после ЭКО и ПЭ (мужской фактор) – неразвивающаяся беременность в сроке 7 нед.

Вторая беременность в 2012 г. после ЭКО и ПЭ – неразвивающаяся беременность в сроке 6 нед.

Третья беременность в 2013 г. после ЭКО и ПЭ – неразвивающаяся беременность в сроке 6 нед.

Четвертая беременность, настоящая наступила после ЭКО и ПЭ.

Беременность наступила после 4-й попытки, а также данная попытка сопровождалась СГЯ I–II степени.

На сроке 8–9 нед – стационарное лечение по поводу окклюзивного тромбоза верхней брыжеечной вены.

В течение всей беременности каждые 2 нед пациентка сдавала анализы на выявления антител к аннексину V и ADAMTS-13. Постоянно велся контроль за состоянием фетоплацентарной системы: каждые 2 нед – УЗИ, а с 21 недели – УЗИ с доплерометрией; с 32 нед беременности – каждые 5 дней контроль состояния плода методом кардиотокографии.

На сроке 25 нед беременности было обнаружено повышение уровня антител к аннексину V до 75 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл), а также ингибитора ADAMTS-13 до 38,1 Ед/мл (норма < 12 Ед/мл). По УЗИ и доплерометрии было выявлено резкое утолщение плаценты, кальцинаты, расширение межворсинчатого пространства с медленным током крови. Для предупреждения развития осложнений было принято решение увеличить дозу эноксапарина натрия до 8000 МЕ 2 раза в сутки подкожно под контролем анти-Ха активности. А также пациентке было сделано 3 инфузии внутривенно капельно человеческим иммуноглобулином в дозе 50 мл через день.

На сроке 36–37 нед беременности пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родился живой мальчик массой тела 2330 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Через 8 ч после оперативного вмешательства был назначен эноксапарин натрия в дозе 8000 МЕ 1 раз в сутки в течение 3 мес с дальнейшей рекомендацией перехода на ривароксабан (Ксарелто) 20 мг 1 раз в сутки.

Обсуждение / Discussion

У женщины с синдромом потери плода в рамках программы ЭКО перед предстоящим очередным протоколом не была выявлена причина репродуктивных потерь. В целом, наиболее часто развитие тромбоза может быть связано с СГЯ. В нашем случае репродуктолог продолжила протокол, несмотря на возникшие осложнения, и пациентке в этом же протоколе был проведен перенос 2 эмбрионов.

СГЯ относится к факторам риска развития тромбозомболических осложнений, которые приводят к угрозе жизни. Патогенез СГЯ недостаточно известен. Риск развития СГЯ во многом зависит от того, какую программу стимуляции в цикле ЭКО выбрал репродуктолог. Одно из звеньев патогенеза СГЯ связано с резким увеличением уровня эстрадиола в плазме крови (более 2500 пг/мл) и появлением множества фолликулов среднего размера, обнаруживаемых при УЗИ. Также при наступлении беременности после программы ЭКО происходит экспрессия эндогенного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что в свою очередь увеличивает риск развития СГЯ.

Развитие СГЯ у пациенток, кроме необходимости проводить профилактику венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), также является показанием как для исследования на предмет наличия АФС, так и тромботических полиморфизмов.

Женщины, перенесшие СГЯ при ВРТ в сочетании с патологической активацией системы гемостаза по типу хронической или подострой форм ДВС-синдрома, имеют риск рецидивов внутрисосудистого тромбоза образования пропорционально степени активации тромбообразования и сопутствующих врожденных (генетических) и приобретенных факторов тромботического риска, осложняющих течение беременности и способствующих плацентарной недостаточности.

Контролируемая противотромботическая профилактика и лечение нарушений свертывания крови у беременных, перенесших СГЯ, позволяет предупредить несоответствующую гестационному сроку гиперактивность гемостаза и активацию свертывания крови. Профилактика тромботического риска предупреждает микротромботические нарушения, лежащие в основе отслойки хориона, плацентарной недостаточности, ВЗРП и ПОНРП, а также ВТЭО (при беременности и в послеродовом периоде, что позволяет пролонгировать беременность до оптимальных сроков родоразрешения).

PAI-1 (у пациентки обнаружена гомозиготная форма мутации PAI-1 и фибриногена) проявляет основную патофизиологическую роль в блокаде таких активаторов фибринолиза, как тканевой и урокиназный активаторы плазминогена и других менее значимых блокаторов. В результате действия PAI-1 могут накапливаться фибриновые депозиты, образовавшиеся внутри сосудов и в не сосудистом локусе [16]. Механизмы формирования фибрина могут быть самыми разными. Если исключить патологическое свертыва-

ние крови и образование фибрина в сосудах, то и блокировать лизис фибрина не имеет смысла, его просто там нет.

Именно предотвращение образования фибриновых депозитов в сосудах и в не сосудистом пространстве позволяет избежать блокады фибринолиза, в результате чего могут откладываться чрезмерные массы фибрина. Развивается так называемая десинхронизация процессов лизиса и фрагментации фибриновых депозитов. Полиморфизм PAI-1 (4G/4G и 4G/5G) обычно проявляется накоплением PAI и высоким блокирующим фибринолитическим потенциалом. Таким образом, для реализации микро- и макротромботических осложнений необходимо иметь хотя бы один из основных триггерных механизмов: циркуляция АФА, генетически обусловленные нарушения (дефицит АТ-III, мутации фактора V Leiden, протромбина), а также ряд полиморфизмов (MTHFR, MTRR, MTR, GP1a, GP1b и др.) [17, 18].

Гипергомоцистеинемия, обусловленная полиморфизмом таких генов, как MTHFR (C677T), MTRR и MTR, приводит к повреждению эндотелия, торможению активации протеина С и блокированию связывания тканевого плазминогена клетками эндотелия [19]. Также при высокой концентрации гомоцистеина происходит усиление агрегации тромбоцитов из-за снижения синтеза релаксирующего фактора и оксида азота эндотелием и индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Наследственные (крайне редки) и приобретенные формы повреждения металлопротеазы ADAMTS-13 сочетаются с появлением в крови мультимеров фактора Виллебранда и активацией свертывания крови по типу микроангиопатического нарушения микроциркуляции. Приобретенные формы нарушений обусловлены повышением концентрации ингибитора ADAMTS-13. Измененный эндотелий сосудов, кроме усиления роли фактора VIII и фактора Виллебранда, оказывает потенцирующие действие на систему гемостаза. Активирующие действие оказывают тромбоциты, контактирующие с измененным эндотелием сосудов, что в итоге приводит к патологическому свертыванию [20], в результате чего активируются процессы свертывания, повреждения сосудистой стенки с микроангиопатией и тромбоцитопатией потребления.

Диагноз АФС ставится при наличии сосудистого тромбоза и таких патологий беременности, как: 1) 3 необъяснимых последовательных спонтанных выкидыша до 10-й недели беременности независимо от материнских анатомических или гормональных особенностей, а также отцовских и материнских хромосомных причин; 2) по крайней мере, одна гибель морфологически нормального плода на сроке до 10-й недели беременности; 3) или, по крайней мере, одни преждевременные роды до 34 нед беременности морфологически нормального новорожденного из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии, или диагностированных признаков плацентарной недостаточности [21].

У нашей пациентки в анамнезе 3 неразвивающиеся беременности, а также циркуляция в высоких титрах антител к аннексину V, но никто ей не поставил такого диагноза и не обследовал. Предполагается, что клинически АФС является результатом АФА-опосредованной активации ключевых сосудистых и плацентарных клеток [2], а также тромбоцитов, моноцитов, эндотелиальных клеток, макрофагов и клеток трофобласта. Циркулирующие АФА оказывают влияние на процесс имплантации и раннее эмбриональное развитие. К 21-му дню после овуляции устанавливается маточно-плацентарный кровоток, и происходит васкуляризация ворсин трофобласта, в результате чего происходит активный контакт с плазмой матери, и как результат, с циркулирующими АФА.

В исследовании B. De Laat и соавт., посвященном роли аннексина V, была продемонстрирована корреляция между АФА, которые распознавали домен I β_2 -GP1, и снижением антикоагулянтной активности аннексина V [22]. Кроме того, было доказано, что антитела к β_2 -GP1 домен 1 в тандеме с β_2 -GP1 нарушают двухмерную кристаллическую защиту антикоагулянта аннексина V на анионных фосфолипидах, открытых на поверхности трофобластических клеток [23].

Заключение / Conclusion

В заключение надо отметить, что при планировании ЭКО следует учитывать тромботический риск, связанный с самой процедурой (применение высоких доз гормональных средств).

Персонализированный подход для вступающих в программу ЭКО должен включать исследование анамнеза пациентки и оценку риска тромботических осложнений: тромботические эпизоды в анамнезе, соматическая патология, связанная с активацией гемостаза, отягощенный акушерский анамнез (повторные потери плода и т. п.), что позволяет планировать профилактические мероприятия для безопасного проведения ВТР.

При наличии факторов риска следует начинать минимум за 1 мес до запланированной стимуляции овуляции профилактические мероприятия, включающие применение НМГ, омега-3, малых доз аспирина, препаратов фолиевой кислоты и магния.

Наша схема профилактики тромботических осложнений позволяет реактивировать протромботические свойства эндотелия сосудов и стабилизировать активность тромбоцитов.

Прогностически наиболее неблагоприятны с точки зрения тяжелых осложнений беременности (включая венозные и артериальные тромбозы) и перинатальных исходов гомозиготные мутации факторов V Leiden, протромбина G20210A, мультигенные формы тромбофилии, АФС и сочетанные формы тромбофилии (генетическая тромбофилия + АФС), гипергомоцистеинемия средней и тяжелой степени и/или ее сочетание с АФС и генетической тромбофилией.

Следует отвести особое место изучению параметров системы гемостаза, включая молекулярные

маркеры тромбофилии, обнаружение наследственных и приобретенных форм тромботического риска. Анализ анамнестических данных позволяет объяснить необходимость дополнительного исследования генетических тромботических мутаций, циркуляции АФА, антител к ADAMTS-13 и определиться с выбором тактики профилактики ВТЭО до начала программы ЭКО.

Литература:

- Martinelli I., De Stefano V. Rare thrombosis of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: a narrative review. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1136–44.
- Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;12(17):45–50.
- Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М.: ММА, 2015. 920 с.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012;(5):22–9.
- Kovac M., Mitic G., Micovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):233–8.
- Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. и др. Тромбофилия и тромбозомболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):89–96.
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011;118(10):2670–8.
- Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates.* 2011. 56–60.
- Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod. Update.* 2008;14(6):623–45.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):27–35.
- Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1996;75(4):536–41.
- Стулёва Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(3):6–10.
- Селхаджиева М.С., Абрамян Г.Р., Стулёва Н.С. Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом
- потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):84.
- Макацария Н.А., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидные антитела у пациенток с ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):93.
- Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):97–118.
- Hoayek J.G., Moussa H.N., Rehman H.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3950–5.
- Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):727–35.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Стулёва Н.С. Приобретенная форма недостаточности ADAMTS-13 как причина тромботической микроангиопатии у беременной с повторными нарушениями мозгового кровообращения, венозным тромбозом, преэклампсией и синдромом потери плода. *Акушерство и гинекология.* 2017;(5):138–42.
- Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина.* 2014;7(76):52–7.
- Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis.* 2006;10(2):259–73.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):97–111.
- De Laat B., Wu X.X., van Lummel M. et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007;109(4):1490–4.
- Quinn A.S., Wu X.X., Rand J.H., Taatjes D.J. Insights into the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome provided by atomic force microscopy. *Micron.* 2012;43(8):851–62.

References:

- Martinelli I., De Stefano V. Rare thrombosis of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: a narrative review. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1136–44.
- Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;12(17):45–50.
- High-risk pregnancy. [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenaka, V.O. Biczadze]. Moskva: MIA, 2015. 920 p (in Russ.).
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina.* 2012;(5):22–9 (in Russ.).
- Kovac M., Mitic G., Micovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):233–8.
- Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. et al. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with assisted reproductive technologies. [Trombofilija i tromboembolicheskie oslozhneniya, svyazannye s ispol'zovaniem vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2014;8(2):89–96 (in Russ.).
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011;118(10):2670–8.
- Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates.* 2011. 56–60.
- Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod. Update.* 2008;14(6):623–45.
- Makatsaria A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinical picture, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika,

Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона

- diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):27–35 (in Russ.).
11. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1996;75(4):536–41.
 12. Stuleva N.S., Khizroeva D.Kh., Mashkova T.Ya., Abramyan G.R. Circulation of antiphospholipid antibodies and IVF failure. [Cirkulyaciya antifosfolipidnyh antitel i neudachi EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(3):6–10 (in Russ.).
 13. Selkhadzhieva M.S., Abramyan G.R., Stuleva N.S. Spectrum of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss syndrome. [Spektr antifosfolipidnyh antitel u pacientok s sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):84 (in Russ.).
 14. Makatsaria N.A., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid antibodies in patients with IVF. [Antifosfolipidnye antitela u pacientok s EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):93 (in Russ.).
 15. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):97–118.
 16. Hoayek J.G., Moussa H.N., Rehman H.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3950–5.
 17. Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):727–35.
 18. Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S. Acquired form of ADAMTS-13 deficiency as a cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with repeated disturbances of cerebral circulation, venous thromboembolism, preeclampsia, and fetal loss syndrome. [Priobretennaya forma nedostatochnosti ADAMTS-13 kak prichina tromboticheskoy mikroangiopatii u beremennoj s povtornymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya, venoznym tromboembolizmom, preeklampsiej i sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(5):138–42 (in Russ.).
 19. Khizroeva D.Kh., Mikhaylidi I.A., Stuleva N.S. The value of protein C determination in obstetric practice. [Znachenie opredeleniya proteina S v akusherskoj praktike]. *Prakticheskaya medicina*. 2014;7(76):52–7 (in Russ.).
 20. Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis*. 2006;10(2):259–73.
 21. Makatsariya A.D., Akinshina S.V. Thrombosis of rare localization and thrombophilia. [Trombozy redkoj lokalizacii i trombofiliiya]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(2):97–111 (in Russ.).
 22. De Laat B., Wu X.X., van Lummel M. et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*. 2007;109(4):1490–4.
 23. Quinn A.S., Wu X.X., Rand J.H., Taatjes D.J. Insights into the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome provided by atomic force microscopy. *Micron*. 2012;43(8):851–62.

Сведения об авторах:

Стулёва Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: stulevans@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>. Researcher ID: F-8694-2017.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Оруджова Эсмירה Афлатуновна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. центром амбулаторной медицинской помощи ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.

About the authors:

Nadezhda S. Stuleva – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: stulevans@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>. Researcher ID: F-8694-2017.

Alexander V. Vorobiev – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Esmira A. Orudzhova – PhD, Obstetrician-gynecologist, Head of Center for Ambulatory Medical Care, CCH № 67 n.a. L.A. Vorokhobov. E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.

Сексуальность: развитие представлений в исторических источниках

Д.Х. Хизроева, Х.Г. Султангаджиева, М.О. Арсланбекова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Для контактов: Джамиля Хизриевна Хизроева, e-mail: totu1@yandex.ru

Резюме

Как менялось представление о сексе? Физическая близость – гетеросексуальная и гомосексуальная описывается в истории с незапамятных времен. Социальная составляющая сексуального поведения – табу, регуляция, влияние общества и политики оказывают глубокий эффект на различные мировые культуры, начиная с доисторических времен.

Ключевые слова: сексуальные практики, традиции, ритуалы, мужское и женское, женственность и мужественность

Статья поступила: 15.10.2018; в доработанном виде: 20.11.2018; принята к печати: 26.12.2018.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Хизроева Д.Х., Султангаджиева Х.Г., Арсланбекова М.О. Сексуальность: развитие представлений в исторических источниках. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):79–84. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.079-084.

Sexuality: the development of ideas in historical sources

Jamilya Kh. Khizroeva, Khadzhat H. Sultangadzhieva, Madina O. Arslanbekova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: totu1@yandex.ru

Abstract

How did the concept of sex relations change through ages? Physical intimacy – heterosexual and homosexual – has been described in history from the antiquity. The social components of sexual behavior – taboos, regulations, the influence of society and politics – have had a profound impact on the world cultures, starting from the prehistoric times.

Key words: sexual practices, traditions, rituals, male and female, femininity and masculinity

Received: 15.10.2018; in the revised form: 20.11.2018; accepted: 26.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Khizroeva J.Kh., Sultangadzhieva Kh.G., Arslanbekova M.O. Sexuality: the development of ideas in historical sources. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):79–84 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.079-084.

Введение / Introduction

Что такое сексуальность? Простого ответа на этот вопрос дать нельзя. Некоторые взгляды на секс и сексуальность передаются из поколения в поколение неизменными, однако многие современные представления резко отличаются от прежних.

Слово «секс» было адаптировано от старофранцузского «sexe» и от латинского «sexus» (мужской, маскулинный) и «seculus» (neuter, относящийся к определенному полу) и впервые использовано в английском языке в конце XIV века для определения половой принадлежности особей того или иного вида. А вошло оно в обиход лишь в XVI веке, обозначая женственность либо мужественность. Концепция более сильного, лучшего, сурового, относившаяся к мужскому, и более нежного, слабого, прекрасного, ласкового или второстепенного, обозначавшая женщин, впервые была представлена в XVI–XVII веках [1]. Научное же исследование секса и сексуальности – относительно новое и получило развитие лишь в последние 75 лет.

Доисторическая эпоха / Prehistoric ages

Если бы наш современник очутился среди своих далеких предков ледникового периода, то увидел бы, что ключевую роль в социальной жизни племени играла женщина, от которой зависела численность рода, а значит, и его выживание в суровых природных условиях. Об этом свидетельствует и первобытное искусство, изобилующее скульптурными изображениями женских фигур – статуэтками из камня, известняка, керамики, бивней мамонта и костей. А вот образы мужчин древние художники запечатлевали очень редко. Палеолитические «Венеры» найдены в разных частях Евразии и имеют возраст 20–40 тысячелетий. У них гипертрофированы грудь, бедра, ягодицы, вульва (рис. 1). У многих изображений гигантский живот указывает на беременность [2]. Кроме того, среди археологических находок эпохи палеолита есть и отдельные изображения вульвы как источника жизни.

Античные времена / Antiquity

Сексуальные практики, традиции, ритуалы, представления и ценности претерпевали на протяжении веков удивительные трансформации. Первоначально в древние века сексуальность подразумевала размножение человеческой особи. Производство и воспроизводство – две важнейших константы человеческого бытия, определяющие ход мировой истории и развитие культуры с древнейших времен до наших дней. Половые отношения – условие выживания биологического вида. Однако вскоре появились религиозные практики, племенные обычаи и законы, регулирующие и контролируемые уровень рождаемости.

Сегодня мы располагаем письменными историческими памятниками, возраст которых достигает почти 5000 лет. Однако информации о сексуальном поведении и отношении к сексу в разных обществах ранее



Рисунок 1. Знаменитая Венера из Виллендорфа датируется более поздним временем (24 тыс. лет), но дает общее представление, как видели женщин древние художники [2].

Figure 1. The famous Venus from Willendorf dates back to a later time (24 thousand years), but it gives a general idea how ancient artists saw women [2].

I тысячелетия до нашей эры в них очень мало. Из имеющихся данных явствует, что уже в те времена существовал четкий запрет на браки между близкими родственниками [3], а женщина считалась собственностью, используемой для удовлетворения сексуальных потребностей и для продолжения рода [4].

Традиционно сексуальность в древнем мире ассоциируется с греческой, индийской и китайской цивилизациями. Египет же представляется таким сакральным, монолитным и далеким от чувственного мира. Но мнение это ошибочно. Стоит вспомнить изображения знатных дам в полупрозрачных одеяниях и портреты цариц с золотыми чашечками в виде лотосов на сосках. Но порой за светскостью, парадностью и неприкрытым эротизмом таились глубинные смыслы. Ведь сексуальность у египтян – движущая сила божественного развития Вселенной [5].

Древний Египет / Ancient Egypt

В древнем Египте Боги Земли и Неба часто изображались с эрегированными фаллосами (рис. 2).

Древнеегипетская сексуальность священна изначально. По легенде город Иуну, который греки называли Гелиополем, создал солнечный творец Атум, мастурбируя. При этом облик его руки приняла его супруга Хатхор Небетхетепет – богиня любви, радости и экстаза, а заодно покровительница смерти как залога вечной жизни. Считалось, что именно сексуальная привлекательность богини любви и является стимулом развития мира (рис. 3).

Близко к фаллическому символу было изображение вульвы. «Священный треугольник» часто встреча-



Рисунок 2. Фараон, коленопреклоненный перед статуей бога плодородия Амона–Мина. Карнак, XX век до нашей эры [5].

Figure 2. Pharaoh kneeling in front of the statue of Amon–Ming – the god of fertility. Karnak, XX century BC [5].

ется на артефактах, датированных 4000 лет до нашей эры. Одна из важнейших богинь египетской мифологии – Мут (собственно «мать»), царица неба, второй член фиванской триады (Амон – Мут – Хонсу), богиня-мать и покровительница материнства, является одновременно матерью, женой и дочерью Амона и имела и женские, и мужские гениталии. Образ фаллической женщины часто находит свое отражение в древних культурах. Он встречается в примитивных религиях, фигурирует в мифологических сюжетах, содержится в фольклоре.

Исида и Осирис были одновременно и сестрой и братом, и мужем и женой. Легенду об Осирисе и Исиде называют ядром египетской культуры. Существует несколько вариантов этой легенды. Один из самых распространенных гласит, что Осирис и Исида, брат и сестра, полюбили друг друга еще в чреве матери.

Хепри – древнейший бог, который создал себя сам. Изображался Хепри в основном в виде жука-скарабея, хотя в некоторых гробницах и на некоторых папирусах можно встретить его изображения в виде человека с головой жука (**рис. 4**). Он первым вышел из мирового океана, назвал свое имя и стал собой. Когда Хепри возник, то вокруг была лишь пустота, и не оказалось ничего, на чем можно было стоять. Тогда он произнес название места, на котором хотел стоять, и такое место возникло. После этого Хепри слился со своей собственной тенью и таким образом породил от своего тела потомство – богов Шу и Тефнут [6].

Куртизанки древнего Египта славилась своей красотой, а проститутки становились частью повседневной жизни. Мужчинам были разрешены многочисленные сексуальные партнеры, но женская сексуальность строго пресекалась. Женщина рассматривалась как собственность мужчины с определенной сексуальной и репродуктивной значимостью [4, 6]. Смешанные браки были разрешены по религиозным соображениям, но не были правилом.

Древние египтяне знали толк в контрацепции. В древних египетских документах, относящихся к 1850 г. до нашей эры, можно найти описание пессария – предмета или смеси, вводимой во влагалище для предотвращения попадания спермы в матку. Они изготавливались из помета верблюда, крокодилов, меда и кальцинированной соды и были широко распространенными методами контрацепции. На другой иллюстрации из Древнего Египта, которой примерно 3000 лет, изображен человек, пенис которого обернут чем-то вроде оболочки.

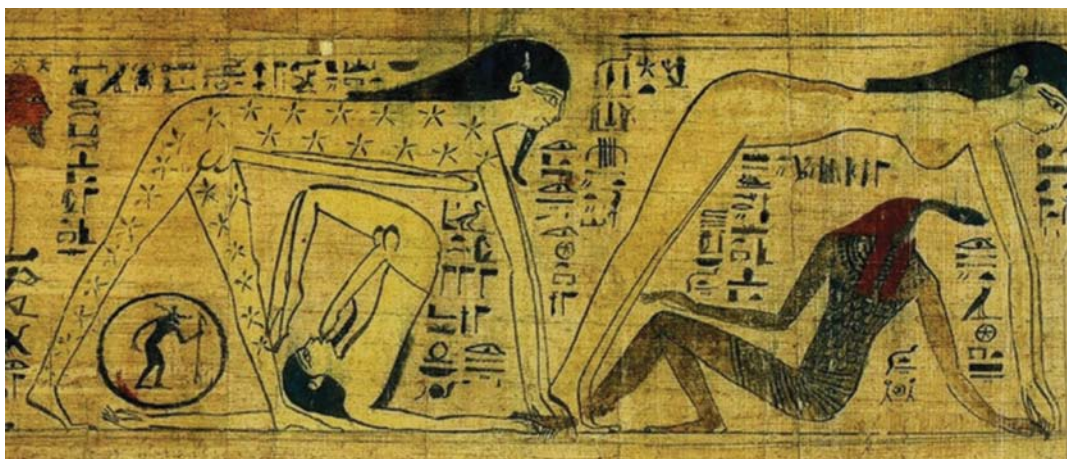


Рисунок 3. Вселенная в виде сочетания мужского и женского начал. Фрагмент виньетки мифологического папируса жрицы Хентуттауи. X век до нашей эры. Лондон, Британский музей [5].

Figure 3. The universe is shown as a combination of masculine and feminine principles. Fragment of the mythological papyrus ascribed to the priestess Hentuttaui. X century BC. London, British Museum [5].



Рисунок 4. Бог Хепри.

Figure 4. God Khepri.

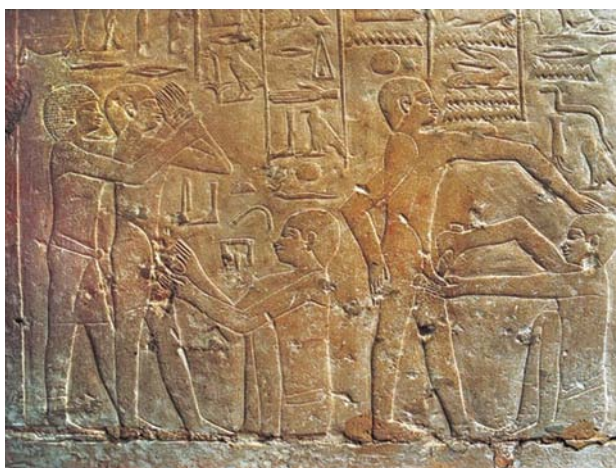


Рисунок 5. Обряд обрезания на стенах некрополя в Саккаре. 2200 г. до нашей эры [5].

Figure 5. The rite of circumcision on the walls of the necropolis in Saqqara. 2200 BC [5].

Ритуал обрезания практиковался в Египте еще в 4000 году до нашей эры. Массовые церемонии обрезания проводились среди юношей до 15 лет (рис. 5) и были предназначены для обряда полового созревания, а также ради чистоты [7].

Древняя Греция / Ancient Greece

Древние греки считали сексуальное удовольствие величайшим наслаждением и счастьем человечества. Сексуальные обычаи, которые считаются извращением в наше время, в древние времена воспринимались совсем в другом свете и отождествлялись с любовью.

Проститутки высокого ранга, гетеры, работали в борделях и платили налоги в государственную казну. Оратор Демосфен, выступая на суде в защиту гетеры Нееры, утверждал: «Гетеры каждому нужны для радости!». Древнегреческие гетеры существенно отличались от замужних дам, которые в те времена практически не имели прав в сравнении со своими мужьями. Женщины, которых называли гетерами, являлись независимыми, что давало им возможность заниматься саморазвитием, обучаться и проводить время в свое удовольствие.

Куртизанки, которые отдавались посетителям храма (храмовая проституция), назывались гиеродулы (или священные служители).

К гомосексуальным отношениям между взрослыми мужчинами и подростками относились терпимо. Запрещены были лишь отношения с мальчиками, не достигшими половой зрелости. Подобные контакты между взрослыми мужчинами не приветствовались.

Хотя браку и семейным ценностям придавалось большое значение, в то же время женщины были гражданами второго сорта без политических и социальных прав, если их вообще можно было считать гражданами. «В Афинах женщины имели не больше политических прав, чем рабы; на протяжении всей своей жизни они находились в полном подчинении у ближайшего родственника мужского пола... Как и во всех других местах, в I тысячелетии до нашей эры женщины составляли часть личного движимого имущества, хотя некоторые из них были незаурядными личностями. Для древних греков женщина (независимо от возраста и семейного положения) – это всего лишь «гина», т. е. производительница детей» [3, 8].

Драматические и оргиастические фестивали в честь бога вина – Диониса (Бахус у римлян) хорошо известны. Во время этих фестивалей женщины, последовательницы культа Диониса, несли гигантскую модель эрегированного фаллоса и прославляли Диониса. Именно обряды во имя Диониса принимали яркий экзотический характер, основанный на идее воспроизводства жизни и эмоциональной экспрессивности.

Чтобы подчеркнуть плодovitость и жизнетворящую силу бога, его половой орган изображали в состоянии эрекции. Например, бог плодovitости, плодородия, секса и маскулинности – Приап (у римлян – бог полей и садов) изображался с чрезмерно развитым половым членом в состоянии вечной эрекции (рис. 6). В качестве символа созидательной природы мужской член выступал не только в культе Приапа. Он распространен во всех культах как на Востоке, так и на Западе: в культах Хроноса, Аполлона, Гермеса, Афродиты, Деметры, Диониса, Вакха.

Древний Рим / Ancient Rome

В романской культуре справедливо считалось, что недостаток или отсутствие оргазма у мужчин или женщин приводило к психическому дисбалансу и нервозности. Римские вакханалии хорошо описаны в



Рисунок 6. Бог Приап.

Figure 6. God Priap.

литературе. Изначально это был женский праздник, на который мужчины не допускались вообще: он проводился 16–17 марта в роще у холма Авентин (ныне почти в центре Рима). Доподлинно неизвестно каким именно образом, но дамы вводили себя в исступление и устраивали дикие танцы без одежды. Позже к ним стали присоединяться мужчины. В Древнем Риме термин «оргия» не всегда имел сексу-



Рисунок 7. Оргия. Художник: Платцер Иоганн Георг (1704–1761).

Figure 7. Orgy. Artist: Platzer Johann Georg (1704–1761).

альные отсылки: вечеринка, пирушка с неограниченной свободой в употреблении еды и напитков, когда допускались разные вольности. На пирушках римляне не сидели за столом как в наши дни, а возлежали на каменных софах, покрытых коврами. За несколько часов непрерывной еды съедали умопомрачительно много: кабанов, зайцев, камбалу, устриц, шампиньоны, колбасы, сыры, пироги, фрукты. Такие пиры нередко сопровождались распутством, непристойными песнями и танцами (рис. 7). Богатые римляне приглашали на пир знаменитых актеров, развлекали гостей миниатюрными пантомимами, танцами танцовщиц. Часто перед банкетом гости принимали ванну и натирали тело розовым маслом. За ассоциации с распущенностью заболевания, передающиеся половым путем, назывались *indecent morbus* или «неприличные, срамные болезни». Хотя древние римляне мало знали об инфекционных заболеваниях, они догадывались о связи между сексом и болезнью. Особенный интерес и любопытство к этим инфекциям проявлял Гален, весьма уважаемый в те времена учитель медицины. Он серьезно увлекся вопросами сексуальной активности и контрацепции и, возможно, был первым, кто занялся сексуальным образованием и обучением граждан.

После того, как римляне предположили, что устрицы являются сильнейшим афродизиак, римские легионеры привозили их из Британии, дабы держать жителей Рима в эротическом настроении. Устрицы перевозили в контейнерах со льдом, и они стали излюбленным блюдом распутных женщин [9, 10].

В первых пяти книгах Ветхого завета содержатся правила сексуального поведения: адюльтер запрещен (об этом гласит одна из Десяти заповедей), а гомосексуализм строго осуждается (Левит 18:20, Левит 21:13). В то же время секс признается созидательной и доставляющей наслаждение силой, как это описано в Песни песней. Таким образом, секс не считался безусловным злом, и его роль не ограничивалась одним лишь воспроизведением. Однако с развитием христианства отношение к сексу становилось все более негативным. Это нашло отражение в исповеди знаменитого Блаженного Августина, который в IV веке нашей эры обличал себя в резких словах: «Я загрязнил реку дружбы мерзостью распутства и замутил ее прозрачные воды адской черной рекой вожделения» (Исповеди, Книга III:1). Он считал, что вожделение – это результат грехопадения Адама и Евы в райском саду, которое отторгнуло людей от Бога. Сексуальность в те времена была резко осуждена во всех ее формах.

Литература:

1. Leroy M. *Pleasure: the truth about female sexuality*. Harper Collins, 1994. 330 p.
2. Старейшая вульва в мире. Режим доступа: https://www.gazeta.ru/science/2012/05/15_a_4583705.shtml. [Дата доступа: 11.10.2018].
3. Tannahill R. *Sex in history*. New York: Stein and Day, 1980. 480 p.
4. Bullough V.L. *Sexual variance in society and history*. New York: Wiley, 1976. 715 p.
5. Чувственность и сексуальность в Древнем Египте: священная и земная (часть 1). Режим доступа: <https://kulturologia.ru/blogs/060616/29881/>. [Дата доступа: 11.10.2018].
6. Bullough V.L., Brundage J.A. *Handbook of medieval sexuality*. New York: Garland, 2000. 460 p.
7. Nunn J.F. *The history of anaesthesia*. London: Royal Society of Medicine, 1989. 22 p.
8. Keuls E.C. *The reign of the phallus: sexual politics in ancient Athens*. 1985. New York: Harper & Row, 1985. 452 p.
9. Farber M. *Human sexuality: psychosexual effects of disease*. New York: Macmillan, 1985. 362 p.
10. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E., Gebhard P.H. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia: Saunders, 1953. 446 p.

References:

1. Leroy M. *Pleasure: the truth about female sexuality*. Harper Collins, 1994. 330 p.
2. The oldest vulva in the world. [Starejshaya vul'va v mire] (in Russ.). Available at: https://www.gazeta.ru/science/2012/05/15_a_4583705.shtml. [Accessed: 11.10.2018].
3. Tannahill R. *Sex in history*. New York: Stein and Day, 1980. 480 p.
4. Bullough V.L. *Sexual variance in society and history*. New York: Wiley, 1976. 715 p.
5. Sensuality and sexuality in Ancient Egypt: sacred and earthly (part 1). [Chuvstvennost' i seksual'nost' v Drevnem Egipte: svyashchennaya i zemnaya (chast' 1)] (in Russ.). Available at: <https://kulturologia.ru/blogs/060616/29881>. [Accessed: 11.10.2018].
6. Bullough V.L., Brundage J.A. *Handbook of medieval sexuality*. New York: Garland, 2000. 460 p.
7. Nunn J.F. *The history of anaesthesia*. London: Royal Society of Medicine, 1989. 22 p.
8. Keuls E.C. *The reign of the phallus: sexual politics in ancient Athens*. 1985. New York: Harper & Row, 1985. 452 p.
9. Farber M. *Human sexuality: psychosexual effects of disease*. New York: Macmillan, 1985. 362 p.
10. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E., Gebhard P.H. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia: Saunders, 1953. 446 p.

Сведения об авторах:

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Researcher ID: F-8384-2017. Scopus Author ID: 57194547147.

Султангаджиева Хадизат Гасановна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: sultangadzhieva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

Арсланбекова Мадина Османовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: amo05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0023-2515-4420>.

About the authors:

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSU HM of RF. E-mail: totu1@yandex. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Researcher ID: F-8384-2017. Scopus Author ID: 57194547147.

Khadzhat H. Sultangadzhieva – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSU HM of RF. E-mail: sultangadzhieva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

Madina O. Arslanbekova – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSU HM of RF. E-mail: amo05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0023-2515-4420>.

Клинико-гемостазиологические изменения у пациенток с климактерическим синдромом, получающих биологически активную добавку «Экстра молодость»

Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, Н.А. Макацария,
Е.С. Егорова, Н.Н. Бабаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Для контактов: Джамиля Хизриевна Хизроева, e-mail: totu1@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: изучение клинико-гемостазиологических изменений у женщин с климактерическим синдромом (КС), получающих биологически активную добавку Доктор море «Экстра молодость» (ЭМ), содержащую гидролизат икры морских ежей, альгинат кальция и экстракт плодов шиповника. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 60 женщин с КС в возрасте 45–55 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы: основную группу составили 30 женщин, получавшие препарат ЭМ, группу сравнения – 30 женщин, не получавшие препарат ЭМ. В ходе исследования женщины основной группы получали по 2 капсулы ЭМ 2 раза в день в течение 1 мес. Оценивали выраженность климактерических симптомов, результаты изменений показателей гемостаза до и после применения препарата ЭМ. **Результаты.** После приема препарата ЭМ кроме смягчения климактерических симптомов (приливов, потливости, учащенного сердцебиения, нервозности, утомляемости) и улучшения общего самочувствия наблюдали улучшение показателей системы гемостаза (хронометрической и структурной гиперкоагуляции, снижение агрегации тромбоцитов, уровня Д-димера). **Заключение.** Биологически активную добавку ЭМ можно рекомендовать к применению в широкой клинической практике в качестве средства для улучшения самочувствия женщины в пре- и постклимактерическом периоде и для профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: климактерический синдром, приливы, биологически активная добавка «Экстра молодость», икра морских ежей, альгинат кальция, омега-3 жирные кислоты

Публикация поступила: 17.09.2018.

Публикация размещена на правах рекламы.

Clinical and hemostatic characteristics of women with menopausal syndrome receiving the «Extra youth» dietary supplement

Jamilya Kh. Khizroeva, Victoria O. Bitsadze, Natalia A. Makatsariya,
Elena S. Egorova, Nigyar N. Babaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Corresponding author: Jamilya Kh. Khizroeva, e-mail: totu1@yandex.ru

Abstract

Aim: to study the clinical and hemostatic changes in women with menopausal syndrome (MS), receiving the dietary supplement Doctor sea «Extra youth» (EY), containing hydrolyzed caviar of sea urchins, calcium alginate and rosehip extract. **Materials and methods.** The study involved 60 women with MS aged 45–55 years. The patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 30 women who received the EY supplement, the comparison group – 30 women who received no EY. During the study, women in the main group received two EY capsules twice a day for 1 month. The severity of the menopausal symptoms and the characteristics of hemostasis before and after taking the EY were evaluated. **Results.** After 1 month on the EY, the menopausal symptoms (hot flashes, sweating, heart palpitations, nervousness, fatigue) alleviated, general well-being improved, and a better hemostatic performance occurred (chronometric and structural hypercoagulation, a decrease in platelet aggregation and the D-dimer level). **Conclusion.** The dietary supplement EY can be recommended for use in general clinical practice as a means to improve the well-being of women in pre- and post-menopausal period and also to prevent thrombotic complications.

Key words: menopausal syndrome, hot flashes, «Extra youth» dietary supplement, caviar of sea urchins, calcium alginate, omega-3 fatty acids

Received: 17.09.2018.

The article published for publicity purposes.

Введение / Introduction

Проблема патологических проявлений климактерического периода остается актуальной для большого числа женщин в возрасте 45+. При этом имеет место не только проявление приливов и эмоциональной лабильности, но и возрастает риск развития соматической патологии и в первую очередь заболеваний, ассоциированных с повышением склонности к тромбозам. Применение менопаузальной гормональной терапии не всегда возможно вследствие наличия широкого круга противопоказаний и ограничений. В связи с этим поиск безопасных и эффективных средств на основе компонентов природного происхождения достаточно актуален и заслуживает внимания.

Биологически активные добавки (БАД) за последние десятилетия так основательно вошли в нашу жизнь, что, кажется, уже невозможно найти человека, который хотя раз их не попробовал. Натуральные БАДы были изобретены для того, чтобы возместить потребности организма в витаминах и микроэлементах.

Многокомпонентные по составу БАДы сочетают в себе свойства входящих в них компонентов, прояв-

ляя при этом синергетический эффект. Кроме того, совершенствование технологии получения комплексных биопрепаратов позволяет получать продукт с повышенной усвояемостью и биологической активностью. Одним из таких препаратов является БАД Доктор море «Экстра молодость» (ЭМ). В его состав входит гидролизат икры морских ежей, альгинат кальция и экстракт из плодов шиповника [1].

Эффективность ЭМ обусловлена присутствием активных компонентов – незаменимых аминокислот, микро- и макроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), кальция и витаминов.

Плоды шиповника, входящие в состав ЭМ, по количественному содержанию витаминов и минеральных солей значительно превосходят другие растения. В плодах шиповника содержатся флавоноиды (рутин, кверцетин, ликопин и др). Полезные свойства плодов шиповника хорошо известны как врачам, так и пациентам.

Альгиновая кислота, входящая в состав ЭМ, получена из морской бурой водоросли *Laminaria japonica*. Это соединение связывает и выводит из организма

тяжелые металлы, радионуклиды, токсины, аллергены, является источником пищевых волокон и кальция.

Морской ёж относится к потенциально бессмертным организмам с высокой скоростью регенерации и способностью к воспроизводству потомства в любом возрасте. Ранее считали, что морские ежи живут примерно до 15 лет. Однако определение возраста красного морского ежа из Британской Колумбии двумя независимыми методами – биохимическим и ядерным показало, что возраст этих животных может достигать 100–200 лет [1, 2]. Многие виды ежей считаются практически бессмертными. Морские ежи разнополы. Половые органы выводятся наружу, в морскую воду, где происходит оплодотворение и развитие яиц. Крупные ежи (диаметр панциря около 8 см, масса примерно 160 г) не обнаруживают признаков старения или возрастной дисфункции. Плодовитость с возрастом увеличивается, менопауза отсутствует. Погибают морские ежи только от нападения хищников или становятся случайными жертвами рыболовства. Размер морских ежей составляет от 2–3 до 30 см; тело покрыто рядами известковых пластинок, образующих прочный панцирь, с которыми соединены иглы разнообразной длины (от 1–2 до 25–30 см), необходимые животным для передвижения, питания и защиты.

Благодаря вкусовым качествам гонады морских ежей считаются деликатесом у населения Азиатско-Тихоокеанского региона, а также издавна применяются как средство для поднятия общего жизненного тонуса и лечения ряда заболеваний. Гонады морского ежа широко используют в современной медицине или в виде нативного продукта, или в составе различных биологически активных добавок к пище. Известно, что содержащиеся в икре морских ежей биологически активные вещества способны оказывать терапевтическое действие при нарушении половой сферы у людей, преимущественно у мужчин, увеличивая синтез тестостерона и усиливая регенерацию половых желез [3].

Для жителей Японии гонады серого морского ежа – традиционное национальное блюдо. Ежегодно они употребляют в пищу около 5000 тонн икры морских ежей в чистом виде и в виде добавок. Именно с потреблением икры морского ежа связывают одну из самых высоких в мире продолжительность жизни в Японии [1]. Гонады морских ежей используют в приготовлении одного из самых дорогих суши «Uni» в Японии.

Белки гонад морских ежей содержат все аминокислоты в количествах, соответствующих полноценному белку. В составе белков гонад морских ежей *S. nudus* и *S. intermedius* идентифицированы 17 аминокислот, процентное содержание которых характеризуется небольшими видовыми особенностями [4].

В семенниках ежа *S. nudus* отмечается сравнительно высокий уровень аланина, глутаминовой кислоты и таурина, а в яичниках – лизина, треонина,

аргинина и изолейцина. В семенниках значительно больше аланина, серина, цистатионина, таурина, глутаминовой кислоты, глутамин и очень высокое содержание аргинина и глицина. В яичниках больше лейцина, изолейцина, треонина, лизина, аргинина, фенилаланина. И в семенниках, и в яичниках очень высокое содержание аргинина и глицина. Только эти 2 вещества занимают по массе азота 40 % массы небелковых оснований азота. Остальную массу небелковых оснований азота (около 60 %) составляют лизин, аланин, глутамин [5].

Получение регуляторных пептидов из беспозвоночных, в том числе из морских ежей, может стать альтернативой использования для этой цели наземных животных. В икре морских ежей обнаружен кальций-связывающий одноцепочечный белок – кальмодулин, играющий ведущую роль в формировании панциря на ранних стадиях развития ежа и присутствующий во всех организмах животного и растительного мира.

Икра морских ежей содержит жирорастворимые витамины А, Д, Е и водорастворимые витамины С, В₁, В₂, В₆, В₁₂ [6]. Обращает на себя внимание тот факт, что содержание витамина А в икре морского ежа превышает в 20 раз его количество в корне женьшеня. Кроме того, в икре морских ежей содержится водорастворимый витамин К1 (филлохинон). Физиологическое значение витамина К очень важно для организма в связи с его участием в процессах свертывания крови.

Липидный комплекс икры морских ежей включает насыщенные, мононенасыщенные и ПНЖК, количество которых существенно смещено в сторону незаменимых ПНЖК [3]. Омега-3 жирные кислоты помогают при ревматоидном артрите, аутоиммунных процессах, сахарном диабете 2-го типа, депрессии, тормозят развитие раковой опухоли. Омега-3 и омега-6 жирные кислоты также выступают в качестве предшественников в биосинтезе медиаторов оксипинолов, простаглиндов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов. К сожалению, природные источники ПНЖК недостаточно используются в питании населения России. Единственным выходом в этой ситуации является постоянное и широкое применение БАДов, являющихся концентратами ПНЖК и других, необходимых организму компонентов.

Определенный вклад в проявление разных видов биологической активности икры морских ежей вносят сульфатированные полисахариды, которые покрывают ее желеобразной оболочкой [7].

Достаточного внимания заслуживают ганглиозиды или гликофинголипиды – вещества, в состав которых входят один или несколько остатков сиаловых кислот. Эти соединения встречаются среди беспозвоночных только у представителей типа иглокожие. Ганглиозиды морских ежей обладают защитным действием против некоторых цитотоксических соединений и являются антигенами клеточной поверхности.

И наконец, нельзя не остановиться на выраженном антиоксидантном действии компонентов икры морских ежей. Показано, что гонады и пигменты морских ежей обладают ярко выраженными антиоксидантными свойствами, которые могут учитываться в случае создания лекарств, биологически активных добавок к пище и продуктов функционального питания на основе этого биологического материала [8, 9].

В завершение рассмотрения уникальных возможностей компонентов икры морского ежа стоит остановиться на L-аргinine, являющимся донатором оксида азота, способного оказать существенное влияние на снижение потребности организма в поступлении кислорода и оптимизацию расхода энергии на единицу выполняемой работы. Обладая выраженным вазодилатирующим действием, оксид азота способствует расширению кровеносных сосудов, тем самым улучшая кровоснабжение органов и систем организма [10, 11].

Цель исследования: изучение клинико-гемостазиологических изменений у женщин с климактерическим синдромом (КС), получающих БАД Доктор море «Экстра молодость», содержащую гидролизат икры морских ежей, альгинат кальция и экстракт плодов шиповника.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено рандомизированное контролируемое проспективное исследование. Всего в исследовании участвовало 60 женщин с КС в возрасте 45–55 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы: основную

группу составили 30 женщин, которые принимали БАД ЭМ и не получали других препаратов, воздействующих на патологические симптомы климакса (включая менопаузальную гормональную терапию); группу сравнения составили 30 женщин, которые не принимали БАД ЭМ, равно как и препараты аналогичной направленности.

Критерии включения в исследование

1. Женщины в возрасте 45–55 лет.
2. Установленный диагноз:
 - КС I степени тяжести или легкая форма;
 - КС II степени тяжести или среднетяжелая форма.
3. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования

1. Женщины в возрасте менее 45 и более 55 лет.
2. Наличие сопутствующей патологии:
 - тяжелая соматическая патология;
 - психические заболевания;
 - другие эндокринные нарушения (за исключением КС);
 - тромбозы на момент исследования;
 - кровотечения;
 - гиперпластические процессы и опухолевые образования любой локализации.

Дизайн исследования представлен в **таблице 1**.

Оценку субъективных ощущений пациенток проводили по следующим параметрам: приливы жара к лицу,

Таблица 1. Дизайн исследования.

Table 1. Study design.

Рандомизированное контролируемое исследование	
Проспективное исследование	
Основная группа: 30 пациенток с КС в возрасте 45–55 лет, получающие БАД ЭМ в режиме дозирования 2 капсулы 2 раза в день во время еды.	Группа сравнения: 30 пациенток с КС в возрасте 45–55 лет, не получающие БАД ЭМ.
Диагностика перед началом исследования	
• Сбор анамнеза (соматический, семейный, акушерско-гинекологический, тромботический). • Оценка тяжести проявлений КС. • Лабораторно-гемостазиологическое исследование: расширенная гемостазиограмма (тромбоэластограмма, агрегация тромбоцитов, Д-димер, антитромбин III, про-С-глобал тест).	
Длительность исследования: 1 мес	
По истечении 1 мес проводят: • оценку субъективных ощущений пациента; • лабораторно-гемостазиологическое исследование: расширенная гемостазиограмма (тромбоэластограмма, агрегация тромбоцитов, Д-димер, антитромбин III, про-С-глобал тест).	
Критерии оценки полученных результатов	
Облегчение таких проявлений КС, как: количество кризов – психоэмоциональных, обменно-эндокринных, нейровегетативных, сердечно-сосудистых нарушений.	Лабораторные исходы: улучшение показателей системы гемостаза (тромбоэластограмма, агрегация тромбоцитов, Д-димер, антитромбин III, про-С-глобал тест).
Окончание исследования	
Анализ и статистическая обработка полученных данных.	

Таблица 2. Оценка субъективных ощущений климактерического синдрома у пациенток основной группы до и после приема БАД «Экстра молодость».**Table 2.** Assessment of subjective feelings of menopausal syndrome in patients of the main group before and after taking the «Extra youth» dietary supplement.

Этапы исследования / Stages	Приливы / Flashes	Потливость / Sweating	Сердцебиение / Palpitation	Головокружение / Dizziness	Эмоциональная лабильность / Emotional instability	Нарушение сна / Sleeping disorder	Парестезии / Paresthesia	Утомляемость / Fatigue
До начала приема ЭМ / Before taking EY	++	+++	++	+	+++	+	+	+++
Через 1 мес приема ЭМ / After 1 month of taking EY	+	++	+	+	+	+	+	+

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у женщин основной группы до и после приема БАД «Экстра молодость».**Table 3.** Parameters of hemostasis in women of the main group before and after taking the «Extra youth» dietary supplement.

Этапы исследования / Stages	ТЭГ / TEG	АТ с АДФ / PA with ADP	АТ с ристомцином / PA with ristomycin	Д-димер / D-dimer	АТ-III / AT-III	Про-С-глобал тест / Pro-C-Global-test
До начала приема ЭМ / Before taking EY	$r + k = 15 \pm 2$ с $ma = 52 \pm 3$ мм ИТП = 37 ± 3 у.е.	87 ± 4 %	81 ± 9 %	272 ± 40 нг/мл	89 ± 2 %	$0,65 \pm 0,10$
Через 1 мес приема ЭМ / After 1 month of taking EY	$r + k = 21 \pm 2$ с $ma = 48 \pm 3$ мм ИТП = 27 ± 3 у.е.	65 ± 3 %	78 ± 2 %	140 ± 12 нг/мл	90 ± 3 %	$0,74 \pm 0,20$
Нормальные значения / Normal values	$r + k = 19-27$ с $ma = 48-52$ мм ИТП = $17-37$ у.е.	$55-80$ %	$55-90$ %	$0-250$ нг/мл	$80-120$ %	$HO > 0,7$

Примечание: ТЭГ – тромбоэластограмма; r – время реакции до появления первых нитей фибрина; k – время образования основной массы сгустка; ma – максимальная амплитуда; ИТП – индекс тромбодинамического потенциала; АТ – агрегация тромбоцитов; АТ-III – антитромбин III.

Note: TEG – thromboelastogram; r – the reaction time before the appearance of the first fibrin filaments; k – the time of formation of the main clot mass; ma – the maximum amplitude; ИТП – the index of thrombodynamic potential; PA – platelet aggregation; AT-III – antithrombin III.

голове и верхней половине туловища, потливость, сердцебиения, головокружения, эмоциональная лабильность, нарушение сна, парестезии, утомляемость.

Результаты / Results

В ходе исследования женщины основной группы принимали по 2 капсулы БАД ЭМ 2 раза в день во время еды в течение 1 мес.

Оценка субъективных ощущений пациенток основной группы до и после приема препарата ЭМ представлена в **таблице 2**. Полученные результаты показали, что прием БАД ЭМ способствовал смягчению климактерических симптомов (приливов, потливости, учащенного сердцебиения, нервозности, утомляемости) и улучшению общего самочувствия. В **таблице 3** представлена динамика параметров гемостаза у женщин основной группы до и после применения препарата ЭМ.

Результаты демонстрируют улучшение показателей системы гемостаза: хронометрической и структурной гиперкоагуляции, снижение агрегации тромбоцитов, уровня Д-димера, что можно расценивать как снижение склонности к тромбофилии.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние БАД ЭМ на патологические проявления климактерического периода, такие как приливы, повышенная потливость, эмоциональная лабильность; прием ЭМ также способствовал повышению работоспособности.

Важно отметить, что улучшение субъективных показателей происходило на фоне улучшения параметров системы гемостаза, что в определенной степени может свидетельствовать о снижении риска тромбоцических осложнений, а следовательно, внезапной

смерти и улучшении соматического статуса женщины в климактерическом периоде.

Таким образом, БАД Доктор море «Экстра молодость» можно рекомендовать к применению в широ-

кой клинической практике в качестве средства для улучшения самочувствия женщины в пре- и постклимактерическом периоде и для профилактики тромботических осложнений.

Литература:

1. Ковалев Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Костецкий Э.Я., Беседнова Н.Н. Морские ежи: биомедицинские аспекты практического применения. *Владивосток: Дальнаука*, 2016. 128 с.
2. Ebert T.A., Southon J.R. Red sea urchins (*Strongylocentrotus franciscanus*) can live over 100 years. *Fish Bull.* 2003;101(4):915–22.
3. Юрьева М.И., Викторовская Г.И., Акулин В.Н. Состав липидов гонад морского ежа *Strongylocentrotus pallidus* из Японского моря. *Известия ТИНРО*. 2000;127(1–2):483–9.
4. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Гусев Е.И. Влияние гистохрома на динамику неврологических нарушений и МРТ-картины при экспериментальном геморрагическом инсульте. *Журнал неврологии и психотерапии. Инсульт*. 2005;(15):61–6.
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
6. Лебедев А.В., Левицкая Е.Л., Тихонова Е.В. Антиоксидантные свойства, автоокисление и мутагенная активность эхинохрома А в сравнении с его структурными аналогами. *Биохимия*. 2001;66:885–93.
7. Макарова Н.В., Зюзина А.В. Исследование антиоксидантной активности по методу DPPH полуфабрикатов производства соков. *Техника и технология пищевых производств*. 2011;(3):14–9.
8. Артюков А.А. Разработка биотехнологических основ получения некоторых биологически активных веществ из океанического сырья: Автореф. дис. докт. биол. наук. *Владивосток*, 2012. 54 с.
9. Kuwahara R., Yuki T., Murata H., Tanaka R., Hama Y. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin *Anthocidaris crassispina*. *LWT–Food Sci Technol.* 2009;42(7):1296–300.
10. Кривошапко О.Н. Экспериментальные исследования биологической активности различных соединений из морских гидробионтов: Автореф. дис. канд. биол. наук. *Владивосток*, 2012. 26 с.
11. Юрьева М.И., Лисаковская О.В., Акулин В.Н. Гонады морских ежей – источник для создания препаратов, стимулирующих половое поведение. *Биология моря*. 2003;29(3):213–6.

References:

1. Kovalev N.N., Kryzhanovsky S.P., Kuznetsova T.A., Kostetsky E.Y., Besednova N.N. Sea urchins: biomedical aspects of practical application. [Morskie ezhii: biomeditsinskie aspekty prakticheskogo primeneniya]. *Vladivostok: Dal' nauka*, 2016. 128 p (in Russ.).
2. Ebert T.A., Southon J.R. Red sea urchins (*Strongylocentrotus franciscanus*) can live over 100 years. *Fish Bull.* 2003;101(4):915–22.
3. Yuriev M.I., Viktorovskaya G.I., Akulin V.N. Lipids composition of the sea urchin gonad *Strongylocentrotus pallidus* from the Sea of Japan. [Sostav lipidov gonad morskogo ezhia *Strongylocentrotus pallidus* iz Yaponskogo morya]. *Izvestiya TINRO*. 2000;127(1–2):483–9 (in Russ.).
4. Mishenko N.P., Fedoreev S.A., Gusev E.I. The influence of histochrome on the dynamics of neurological disorders and MRI pictures in experimental hemorrhagic stroke. [Vliyaniye gistohroma na dinamiku nevrologicheskikh narusheniy i MRT-kartiny pri eksperimental'nom gemorragicheskom insul'te]. *Zhurnal nevrologii i psixoterapii. Insul't*. 2005;(15):61–6 (in Russ.).
5. Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. [Oksiditel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty]. *Moskva: Slovo*, 2006. 556 p (in Russ.).
6. Lebedev A.V., Levitskaya E.L., Tikhonova E.V. Antioxidant properties, auto-oxidation and mutagenic activity of echinochrome A in comparison with its structural analogues. [Antioksidantnye svoystva, avtookisleniye i mutagennaya aktivnost' ehinochroma A v sravnenii s ego strukturnymi analogami]. *Biokhimiya*. 2001;66:885–93 (in Russ.).
7. Makarova N.V., Zyuzina A.V. Investigation of antioxidant activity of juice production semis with DPPH method. [Issledovanie antioksidantnoy aktivnosti po metodu DPPH polufabrikatov proizvodstva sokov]. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevyykh proizvodstv*. 2011;(3) 14–9 (in Russ.).
8. Artyukov A.A. Development of biotechnological bases for the production of some biologically active substances from oceanic raw materials. [Razrabotka biotekhnologicheskikh osnov polucheniya nekotorykh biologicheskikh aktivnykh veshchestv iz okeanicheskogo syr'ya]. Avtoref. dis. dokt. biol. nauk. *Vladivostok*, 2012. 54 p (in Russ.).
9. Kuwahara R., Yuki T., Murata H., Tanaka R., Hama Y. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin *Anthocidaris crassispina*. *LWT–Food Sci Technol.* 2009;42(7):1296–300.
10. Krivoshapko O.N. Experimental studies of the biological activity of various compounds from marine hydrobionts. [Eksperimental'nye issledovaniya biologicheskoy aktivnosti razlichnykh soedineniy iz morskikh gidrobiontov]. Avtoref. dis. kand. biol. nauk. *Vladivostok*, 2012. 26 p (in Russ.).
11. Yurieva M.I., Lisakovskaya O.V., Akulin V.N. Sea urchin gonads are a source for creating drugs that stimulate sexual behavior. [Gonady morskikh ezhey – istochnik dlya sozdaniya preparatov, stimuliruyushchikh polovoe povedeniye]. *Biologiya morya*. 2003;29(3):213–6 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Researcher ID: F-8384-2017. Scopus Author ID: 57194547147.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

Макацария Наталья Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: makatsariya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Бабаева Нигяр Наби кызы – врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: nigar-m@yandex.ru.

About the authors:

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: totu1@yandex. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Researcher ID: F-8384-2017. Scopus Author ID: 57194547147.

Victoria O. Bitsadze – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

Natalia A. Makatsariya – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: makatsariya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Elena S. Egorova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: eesdoctor@mail.ru.

Nigyar N. Babaeva – Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: nigar-m@yandex.ru.

БУДЬТЕ ГОТОВЫ К СОБЛАЗНУ!



Эффективно омолаживает организм и замедляет процессы старения



Снижает усталость, потливость, приливы жара, раздражительность



Сохраняет влажность и эластичность кожи



Нормализует эмоциональный фон и сон

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ ГОРОДА

www.pharmoceen.ru

Свидетельство о гос. регистрации RU.77.99.11.003.E.00184 3.02.15 от 03.02.2015 г.



НЕ РАВНЯЙТЕСЬ ВОЗРАСТУ
ПОДНИМАЙТЕСЬ НА ВЫСОТУ МОЛОДОСТИ

Авторам: требования к материалам для публикации

Общие положения

В журнал «Акушерство, гинекология и репродукция» направляются работы (статьи, монографии, рецензии, лекции), не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении к публикации в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на русском и английском (для иностранных авторов) языках. Рукописи не должны содержать фактических ошибок. Редакция оставляет за собой право править рукописи и указывать на фактические ошибки в них, а также подвергать стилистической правке и сокращать объемные статьи. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции. Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы.

Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтов интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на первой странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители, опекуны) дал на это информированное согласие. При получении такого согласия об этом следует указать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором проводилась работа, или регионального) или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Требования к представлению статьи

Работа должна быть представлена в двух экземплярах в распечатанном виде и подписана всеми авторами. На отдельном листе должны быть указаны Ф.И.О., академические звания, адрес, место работы и должность, ORCID ID, Researcher ID, Scopus Author ID каждого из авторов, а также контактный телефон и адрес электронной почты одного из авторов. Передавая работу в редакцию в печатном виде или на цифровом носителе, авторы соглашаются, что их контактные телефоны, адреса электронной почты, место работы, адрес места работы и должность в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к рецензируемым научным журналам, будут указаны в журнале и его интернет-версии. Кроме печатного варианта в обязательном порядке материал нужно представить на электронном носителе или направить по электронной почте.

Авторы могут указать для своего материала один из приведенных ниже типов публикаций:

Оригинальное исследование – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных результатов

и сопоставление их с ранее известными данными; выводы и рекомендации. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принял участие каждый из авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста; редактирование.

Обзор – развернутый анализ современного состояния актуальных проблем по материалам научной печати.

Новые методы – развернутое описание оригинальных методических подходов к диагностике и терапии; технических и программных средств.

Краткое сообщение – конспективное или реферативное изложение конкретных узкоспециальных вопросов, представляющих интерес для клиницистов-практиков и исследователей.

Случай из клинической практики – краткие сообщения о конкретных случаях из практики, представляющих интерес для широкого круга специалистов.

Научная дискуссия – материалы, освещающие различные точки зрения на ту или иную проблему.

Требования к оформлению текста

1. Первая страница должна содержать следующую информацию: заголовок, Ф.И.О. авторов, место работы авторов, резюме (краткое изложение) статьи, список из 3-8 ключевых слов, контактную информацию одного из авторов (телефон; e-mail). Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы (заключение). Желательно присылать также английскую версию заголовка статьи, резюме, ключевых слов.

2. Для выделения отдельных пунктов в тексте или графическом материале необходимо использовать только арабскую нумерацию. Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

3. В конце приводится список литературы, использованной при ее написании. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Список составляется по мере цитирования источников. Ссылки на литературу в тексте указываются соответствующей цифрой в квадратных скобках. Не принятые к печати материалы и личные сообщения в списке литературы не приводятся.

4. Текст необходимо печатать на бумаге формата А4 с одной стороны, с полупетельным межстрочным интервалом. Поля текста следующие: верхнее – 4,3 см, нижнее – 6,4 см, левое – 2,7 см, правое – 4,3 см. Страницы должны быть целиком заполнены текстом и пронумерованы.

5. При наборе текста необходимо использовать программу Microsoft Word (не выше Word 2003), шрифт «Times New Roman». Размер шрифта для заголовков статей – 14, Ф.И.О. авторов – 12, резюме и ключевых слов – 10, текста – 12, подписей к рисункам и таблицам – 12 пунктов.

6. Таблицы, диаграммы, рисунки и другие иллюстрации должны быть размещены каждая на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Номера иллюстраций должны соответствовать порядку размещения в тексте. Непосредственно под каждой иллюстрацией должна быть подпись, а также пояснения, раскрывающие смысл иллюстрации.

7. Таблицы, диаграммы должны быть представлены в формате Microsoft Excel без использования сканирования, без цветного фона. В названиях таблиц и рисунков не допускается использование аббревиатур, за исключением общепринятых сокращений.

8. Рисунки, фотографии представляются в файлах графических электронных форматов .jpeg; .jpg; .gif; .tiff; .png; .psd с разрешением, позволяющим масштабирование.

9. Все физические величины и единицы приводятся в SI, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатурам, диагностика – по действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), лекарственные препараты – по коммерческим названиям с указанием действующего вещества; тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием названия, модели, производителя и страны изготовления.