

Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский алфавит

№ 16 / 2020

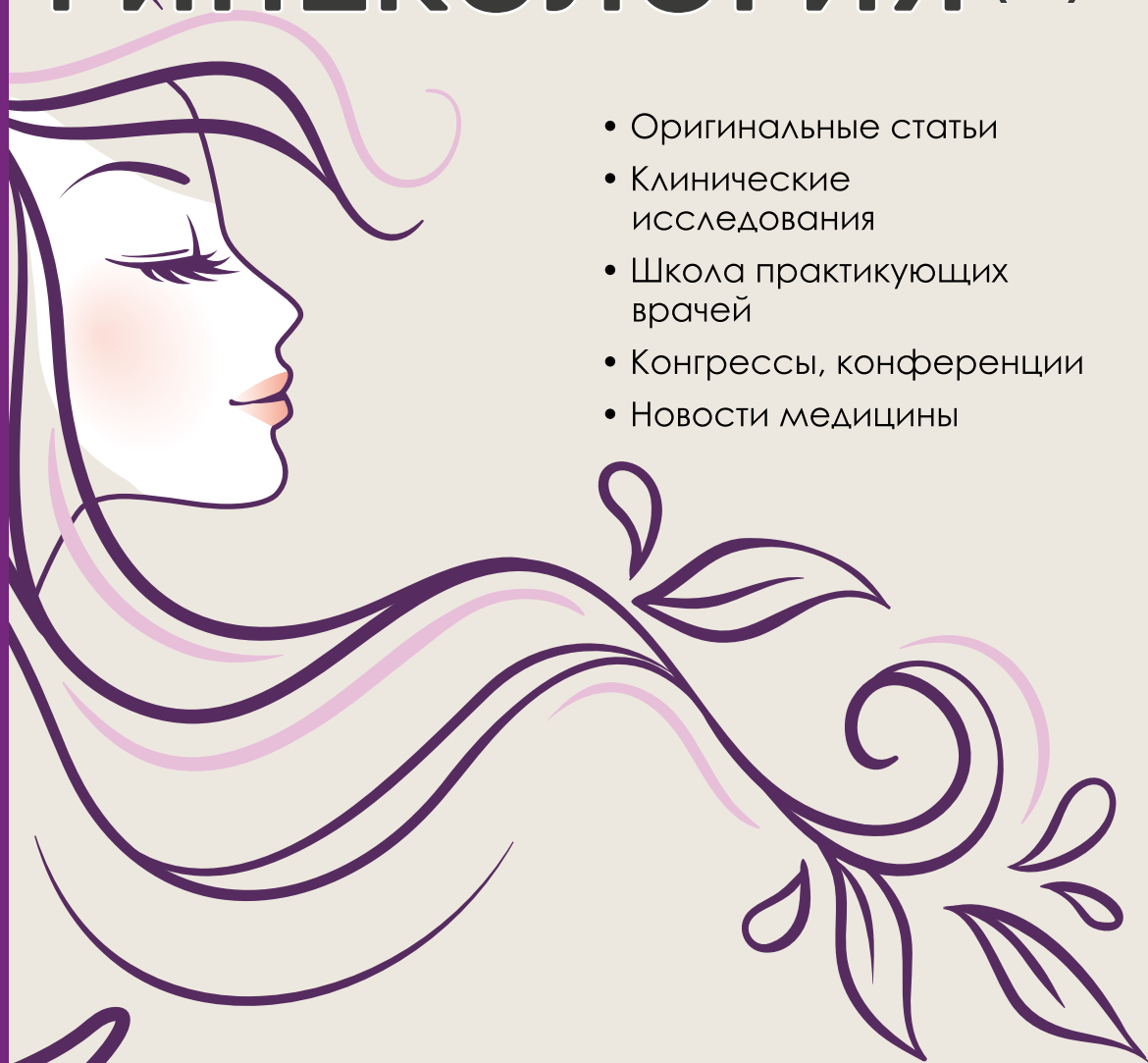
Современная ГИНЕКОЛОГИЯ (2)



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины



www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com



24 + 4
ДИМИА[®]
20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*



ЛП-001179

ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

- Микродозированный контрацептив с дроспиреноном в режиме **24+4**
- Антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие
- Менструальный цикл становится более регулярным



ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия

Инструкция по применению препарата Димиа[®]

Реклама

Медицинский алфавит № 16 / 2020

Серии журналов для специалистов
Серия «Современная гинекология» (2)
МА № 16 (430)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед», тел. (495) 616-48-00,
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции: 129515, г. Москва, а/я 94,
ООО «Альфамед»

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор серии «Современная
гинекология» И. В. Кузнецова

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Современная гинекология»
И. В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «Медицинский алфавит» обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 15 июня 2020 года.

Содержание

- 6 **Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном**
Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов
- 10 **Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников**
Н. В. Спиридонова, А. А. Демура, В. Ю. Шукин
- 15 **Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога**
С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Л. И. Карушина, Ю. А. Пигарёва, О. Е. Пронина, Е. В. Яценко, Х. А. Магомедова
- 21 **Оварийный резерв у больных с пограничными опухолями яичников после хирургического лечения**
Н. А. Чугунова, Л. В. Покуль
- 26 **Период менопаузального перехода: риски и их профилактика**
Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова
- 31 **Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе**
Я. З. Зайдиева, В. Е. Балан, А. В. Царькова
- 39 **Результаты применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности (обзор литературы)**
И. В. Кузнецова
- 47 **Опыт использования time-lapse – микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ**
Н. В. Сараева, Н. В. Спиридонова, М. Т. Тугушев, О. В. Шурыгина, А. И. Синицына
- 51 **Зуд беременных: причины и коррекция состояний**
Е. В. Дворянкова, З. А. Невозинская, И. М. Корсунская
- 54 **Менеджмент частоты кесарева сечения в акушерских стационарах третьего уровня и возможные пути ее снижения**
Л. В. Ткаченко, Т. В. Складановская, Т. И. Костенко, Н. И. Свиридова, Т. А. Веровская, Л. К. Бабаева
- 58 **Анализ безопасности выполнения одномоментной миомэктомии при кесаревом сечении**
И. Н. Медведева, К. А. Ноздрачева, А. Д. Хижняк
- 61 **Сепсис у беременной, развившийся вследствие перинотита**
С. Ш. Какваева, М. А. Магомедова, А. Н. Джалилова
- 66 **Подписка**

Contents

- 6 **Contraceptive and therapeutic effects of combined oral contraceptive with drospirenone**
T. V. Ovsyannikova, I. A. Kulikov
- 10 **Evaluation of concomitant gynecological pathology in group of patients of reproductive age with tumors and tumor formations**
N. V. Spiridonova, A. A. Demura, V. Yu. Schukin
- 15 **Indole-3-carbinol as potential factor in anticarcinogenic protection: nutritionist's position**
S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina, E. V. Yatsenko, Kh. A. Magomedova
- 21 **Ovarian reserve in patients with borderline ovarian tumors after surgical treatment**
N. A. Chugunova, L. V. Pokul
- 26 **Menopausal transition: risks and their prevention**
L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova
- 31 **Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women**
Ya. Z. Zaidieva, V. E. Balan, A. V. Tsar'kov
- 39 **Results of vitamin and mineral complexes' use during pregnancy (literature review)**
I. V. Kuznetsova
- 47 **Experience of using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs**
N. V. Saraeva, N. V. Spiridonova, M. T. Tugushev, O. V. Shurygina, A. I. Sinitsyna
- 51 **Pruritus gravidarum: causes and correction of conditions**
E. V. Dvoryankova, Z. A. Nevozhinskaya, I. M. Korsunskaya
- 54 **Management of cesarean section frequency of obstetric hospitals of third level and possible ways in reducing it**
L. V. Tkachenko, T. V. Skladanovskaya, T. I. Kostenko, N. I. Sviridova, T. A. Verovskaya, L. K. Babaeva
- 58 **Analysis of safety of performing simultaneous myomectomy in caesarean section**
I. N. Medvedeva, K. A. Nozhdracheva, A. D. Khizhnyak
- 61 **Clinical case of peritonitis in pregnant women complicated by sepsis**
S. Sh. Kakvaeva, M. A. Magomedova, A. N. Dzhalilova
- 66 **Subscription**

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Современная гинекология»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. направления «Гинекологическая эндокринология» НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа

Балан Вера Ефимовна (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Буянова Светлана Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., науч. рук. института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроразделов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», клинический фармаколог

Дикке Галина Борисовна, (г. Санкт-Петербург) д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

Зайдиева Яна Зайдиевна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Каткова Надежда Юрьевна (г. Нижний Новгород), д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Попов Александр Анатольевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Пустотина Ольга Анатольевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

Роговская Светлана Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «РМАПО», врач высшей категории

Тапильская Наталья Игоревна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., в.н.с. отдела репродуктологии НИИАГ и репродуктологии им. Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ» Минздрава России

Тихомиров Александр Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ткаченко Людмила Владимировна (г. Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Чернуха Галина Евгеньевна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»

Щукина Наталья Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., гл. н.с. гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИАГ»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Buyanova S. N., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Dicke G. B., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

Katkova N. Yu., MD, DMSci, associate professor

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Pustotina O. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tikhomirov A. L., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

For citation: Tapilskaya N.I., Mel'nikov K. N., Kuznetsova I. A., Glushakov R. I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

**Статьи направляйте, пожалуйста, главному редактору серии «Современная гинекология»
И. В. Кузнецовой по адресу: Red.lv@mail.ru**

Уважаемые коллеги!



И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.,
главный редактор серии
«Современная гинекология»
журнала «Медицинский алфавит»

Авторский коллектив журнала «Современная гинекология» рад в очередной раз представить вам результаты оригинальных исследований, аналитические обзоры литературных данных и клинические наблюдения. Мы намеренно выходим за рамки узкой гинекологической проблематики и освещаем также вопросы акушерства и терапевтических специальностей.

В настоящее время выделение узких направлений в клинической медицине и изучение ее частных вопросов утратили актуальность. Женское здоровье невозможно оценивать вне и во время беременности. Точно так же нельзя вырывать из контекста общего благополучия человека его репродуктивное здоровье. Вот почему современная гинекология представляется нам интегративной специальностью, объединяющей все научные и клини-

ческие направления, посвященные изучению здоровья женщины. Именно такой – холистический подход к здоровью признан оптимальным, и именно он определяет развитие будущего медицины.

Мы понимаем, что находимся в начале пути создания этого будущего. Наши общие старания – работа клиницистов и исследователей, наша взаимная поддержка лежат в основе улучшения качества медицинской помощи и в конечном итоге сохранения здоровья и жизни пациентов. Авторы журнала готовы приложить максимум усилий для информационной поддержки клиницистов. Надеемся, что публикации этого выпуска будут полезны практикующим врачам в повседневной работе.

Редакция приносит извинения за допущенную ошибку в предыдущем номере МА 4/2020.

В статье «Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение» считать верными научные степени, должность и место работы автора И.А. Кузнецовой: к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ» 2020

***Предварительные даты:**
ЕКАТЕРИНБУРГ – 27 августа, **САМАРА** – 03 сентября,
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 29 сентября, **ЧЕЛЯБИНСК** – 06 октября,
КАЛИНИНГРАД – 19 октября, **ЯРОСЛАВЛЬ** – 29 октября,
ТЮМЕНЬ – 13 ноября, **ПЕРМЬ** – 17 ноября,
МОСКВА – 26 ноября, **ВОРОНЕЖ** – 08 декабря,
КРАСНОЯРСК – 14 декабря

Лекторы проекта:
КУЗНЕЦОВА ИРИНА ВСЕВОЛОДОВНА, д.м.н., профессор. Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
ТИХОМИРОВ АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, президент МИОМИ
ШИХ ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
БУРЧАКОВ ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, врач-эндокринолог, сомнолог, доцент кафедры эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»

ОРГАНИЗАТОРЫ:  **ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:** 

АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»
МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ОБЩЕСТВО МИКОМЫ МАТЕР
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

* Возможны изменения.

Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном

Т. В. Овсянникова, д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
И. А. Куликов, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Contraceptive and therapeutic effects of combined oral contraceptive with drospirenone

T. V. Ovsyannikova, I. A. Kulikov

People's Friendship University of Russia, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены данные о клинических и контрацептивных возможностях эстроген-гестагенного препарата, содержащего дроспиренон (Мидиана). По фармакологическим свойствам дроспиренон близок к эндогенному прогестерону и обладает гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным действиями. Обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, дроспиренон подавляет овуляцию, надежно защищает от нежелательной беременности и обеспечивает дополнительный контрацептивный эффект. Комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном, учитывая их антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства, успешно применяют в лечении предменструального синдрома, поликистозных яичников, гиперандрогении и в профилактике гиперпластических процессов эндометрия, не вызывая значимого изменения веса.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, антиминералокортикоидная активность, прогестагенный эффект, контрацепция, предменструальный синдром, ожирение, синдром поликистозных яичников, гиперплазия эндометрия, лечение.

Summary

The article presents data on the clinical and contraceptive capabilities of an estrogen-progestogen drug containing drospirenone (Midiana). By its pharmacological properties, drospirenone is close to endogenous progesterone and has gestagenic, antiandrogenic and antimineralocorticoid action. With a high affinity for progesterone receptors, drospirenone suppresses ovulation, reliably protects against unwanted pregnancy and provides an additional contraceptive effect. Combined oral contraceptives with drospirenone, taking into account their antiandrogenic and antimineralocorticoid properties, are successfully used in the treatment of premenstrual syndrome, polycystic ovaries, hyperandrogenism and in the prevention of endometrial hyperplastic processes without causing significant weight change.

Key words: combined oral contraceptives, drospirenone, antimineralocorticoid activity, progestogen effect, contraception, premenstrual syndrome, obesity, polycystic ovary syndrome, endometrial hyperplasia, treatment.

Эра внедрения в клиническую практику гормональных методов контрацепции явилась решающим поворотом в проблеме регуляции репродуктивной функции женщины. В основу разработки гормональных контрацептивов была заложена идея создания препаратов, способных надежно подавлять овуляцию, не оказывая негативного влияния на организм женщины и ее будущий репродуктивный потенциал [1, 2].

За более чем 50-летний период развития гормональной контрацепции эволюционные изменения характеризуются:

- снижением дозы эстрогенового компонента с 150 до 15 мкг;
- созданием гестагенов II и III поколения и производного спиронолактона, обладающих высоким сродством к рецепторам прогестерона и рядом лечебных эффектов;

- снижением частоты побочных реакций и осложнений гормональной контрацепции;
- расширением лечебных аспектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [3, 4, 5, 6].

Таким образом, прогресс в разработке новых гормональных контрацептивных препаратов и применение этих современных средств не только с целью контрацепции, но и в лечебных целях, является перспективным направлением в гинекологии.

Расширению контрацептивных и лечебных возможностей КОК при некоторых нейроэндокринных заболеваниях способствовало появление гестагенного компонента, производного спиронолактона *дроспиренона*. По фармакологическим свойствам дроспиренон близок к эндогенному

прогестерону и обладает гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным действиями [6, 7, 8].

Антиминералокортикоидная активность дроспиренона заключается в противодействии задержке натрия и воды, вызываемой альдостероном, что предотвращает такие нежелательные эстрогенозависимые побочные эффекты, как отеки, увеличение массы тела, нагрубание молочных желез (мастодиния).

Почему так важен антиальдостероновый эффект дроспиренона? В первую очередь потому, что гиперпродукция альдостерона, особенно тканевого, приводит к поражению сердца, сосудов, мочеполовой системы. Клинически это проявляется в виде повышения артериального давления, аритмии и высокого риска внезапной смерти.

Таким образом, повышение концентрации альдостерона в любом возрасте, особенно в позднем репродуктивном периоде, может быть опасным. В связи с этим важны протективные свойства препаратов в отношении тех органов-мишеней, на которые влияет повышенный уровень альдостерона, и такими свойствами обладает дроспиренон. На фоне применения препаратов с дроспиреноном потеря натрия не сопровождается клинически значимым повышением калия в сыворотке крови. Эти эффекты КОК с дроспиреноном используются как с целью контрацепции, так и для лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями [8, 9, 10].

Дроспиренон, обладая высоким сродством к рецепторам прогестерона, подавляет овуляцию, надежно защищает от нежелательной беременности и обеспечивает дополнительный контрацептивный эффект за счет снижения восприимчивости эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При высоком сродстве дроспиренона к рецепторам прогестерона и альдостерона отмечено низкое сродство к рецепторам андрогенов, что обеспечивает его антиандрогенный эффект. Дроспиренон не связывается с глюкокортикоидными и эстрогеновыми рецепторами. Антиандрогенные свойства КОК с дроспиреноном успешно используются для регуляции менструального цикла, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперандрогенной дерматопатии. Достоинство дроспиренона заключается в способности предотвращать некоторые побочные эффекты эстрогенов при отсутствии нежелательных андрогенных реакций, что крайне важно при длительном назначении КОК с контрацептивными и лечебными целями [12, 13, 14, 15].

Возможное влияние дроспиренона на дифференцировку адипоцитов изучалось М. Caprio *et al.* (2011). В исследовании убедительно показано, что воздействие дроспиренона приводит к значимому дозозависимому блокированию дифференцировки адипоцитов аккумуляции

триглицеридов, что обеспечивает значимый антиадипогенный эффект. Эти данные имеют большое клиническое значение, так как доказывают способность КОК с дроспиреноном поддерживать стабильную массу тела, что особенно важно для женщин, склонных к ожирению. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 месяцев сопровождается снижением массы тела с последующей ее стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. Согласно представленным данным, у 15,3 % пациенток к концу шестого цикла приема препаратов с дроспиреноном отмечается снижение массы тела на 3,5–4,5 кг и только у 2,8 % выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [9, 10, 16, 17].

Способность к зачатию с возрастом значительно снижается, но не является противопоказанием для применения гормональной контрацепции. Значимость контрацепции в позднем репродуктивном возрасте с каждым годом возрастает, учитывая, что активный детородный возраст сместился на один год вперед: теперь больше всего детей рождается у женщин в возрасте 30 лет и старше. Одновременно увеличивается количество женщин с привычным невынашиванием беременности и пациенток, обращающихся в клиники бесплодия после 35–40 лет. В результате формируется тот контингент женщин, которым нужна продолжительная, надежная и безопасная контрацепция с сохранением их репродуктивного потенциала до момента зачатия [11, 18, 19].

Пероральные гормональные контрацептивы при правильном их использовании признаны самым надежным методом контрацепции. Одним из представителей этой группы препаратов является КОК *Мидиана* (компания «Гедон Рихтер»), содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Современная гормональная контрацепция с дроспиреноном (*Мидиана*) обеспечивает надежную контрацепцию, стабильный вес, гормональную реабилитацию после

аборта, профилактику гиперпластических процессов эндометрия, лечение ПМС, гиперандрогении и АМК [12, 21, 22].

Предменструальный синдром (ПМС). Значительная часть женщин репродуктивного возраста страдают симптомами ПМС различной степени выраженности, которые возникают за несколько дней до менструации. Накопленный гинекологами опыт свидетельствует о том, что ПМС оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни. Однако большинство женщин не обращаются к врачу, поскольку не уверены, что им будет оказана медицинская помощь или считают это обычным предменструальным состоянием [23, 24, 25].

Распространенность предменструального синдрома среди женщин раннего репродуктивного возраста составляет 67,0 % случаев, позднего репродуктивного – 56,3 %. Более тяжелое течение ПМС характерно для женщин позднего репродуктивного возраста (50,9 %) по сравнению с женщинами раннего репродуктивного возраста (26,9 %). Основные симптомы – раздражительность, нагрубание и болезненность молочных желез, метеоризм, отечность лица и конечностей, головная боль, изменения настроения, склонность к депрессии. Наиболее тяжелые проявления нейropsychической формы заболевания с преимущественно эмоциональными и поведенческими симптомами выделены в отдельный вариант: предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), которое наблюдается у 3–8 % женщин репродуктивного возраста [26, 27].

Для лечения ПМС предложено множество разнообразных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии, что обусловлено главным образом отсутствием четкого понимания механизмов развития столь многообразных его проявлений. Отечественные и зарубежные ученые считают, что тактика ведения пациенток с ПМС должна быть дифференцированной с учетом клинических проявлений синдрома [28, 29, 31].

В настоящее время обсуждаются две основные линии терапии ПМС. Пациенткам с психоэмоциональными симптомами средней и тяжелой степени, а также при ПМДР в качестве первой линии терапии возможно назначение серотонинергических антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Это лечение проводится совместно с неврологами, оно хорошо зарекомендовало себя у данного контингента больных [25, 26, 28]. Второй эффективной линией терапии ПМС считают назначение КОК, содержащих дроспиренон, особенно если этим женщинам необходима контрацепция. Для оценки влияния на предменструальные симптомы L. M. Lopez *et al.* (2012) проведен обзор рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих КОК с дроспиреноном, плацебо и КОК с другими гестагенами. Два плацебо-контролируемых исследования включали женщин с ПМДР, и три исследования – женщин с менее выраженными симптомами. Изучалось влияние 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Выводы авторов свидетельствуют о том, что КОК с дроспиреноном эффективны у всех пациенток с синдромом предменструального напряжения, в том числе с ПМДР [30]. Достоверное улучшение течения ПМС и повышение качества жизни у женщин, использующих КОК с дроспиреноном (Мидиана) было неоднократно подтверждено в исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов [12, 30, 31].

КОК Мидиана с антианδροгенным действием обладает лечебным эффектом при наличии симптомов андрогенизации (гирсутизм, акне) за счет увеличения секреции печенью глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и снижения уровня лютеинизирующего гормона [13, 32, 33].

Гиперандрогения – состояние, связанное с избыточной секрецией андрогенов и (или) усиленным их воздействием на организм, которое у женщин чаще всего проявляется вирилизацией. В гинекологической

клинике наиболее частым нейроэндокринным заболеванием в сочетании с гиперандрогенией является синдром поликистозных яичников [34].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются гиперандрогения, нарушение менструального цикла при хронической ановуляции и ультразвуковые признаки поликистоза яичников. После многочисленных исследований по пересмотру критериев диагностики СПКЯ ученые считают, что для постановки диагноза предпочтительно использовать критерии ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов [34, 35].

Цели лечения пациенток с СПКЯ: регуляция менструального цикла и (или) восстановление фертильности, устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, поддержание стабильной массы тела, коррекция метаболических нарушений и предупреждение поздних осложнений СПКЯ [33, 34, 35].

Наиболее распространенным и доступным методом при нарушении менструального цикла, гирсутизме и акне является терапия эстроген-гестагенными оральными контрацептивами, которые выбираются согласно критериям приемлемости контрацептивов с оценкой возможных противопоказаний к применению этих препаратов в лечебных целях [4, 12, 21, 36].

Терапия эстроген-гестагенным контрацептивом Мидиана с дроспиреноном показана пациенткам с СПКЯ с гиперандрогенией и без нее, особенно если они не заинтересованы в беременности. Доказано, что при назначении этого препарата женщинам с СПКЯ польза превышает риски и не оказывает негативного влияния на фертильность в будущем.

Наиболее частой причиной, по которой многие женщины отказываются или прекращают прием КОК, является боязнь возможной

прибавки веса. Особенно это касается молодых женщин, которые впервые начинают принимать КОК. В ряде клинических исследований отмечено, что эстроген-гестагенные препараты, содержащие дроспиренон, обладают способностью снижать массу тела, предотвращать набор веса, благоприятно влиять на липидный профиль, показатели гликемии и функции печени. В течение 12 циклов непрерывного приема этих КОК (например, Мидиана) не было выявлено значимого изменения массы тела у обследованных женщин [3, 12, 18].

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие у большинства из них нарушения жирового обмена. Стратегия сокращения риска развития гиперплазии эндометрия на фоне ановуляции, снижения частоты функциональных кист яичников, поддержания стабильного веса при ожирении и у женщин с нормальным весом при СПКЯ включает длительное использование Мидианы с доказанными терапевтическим и профилактическим эффектами [3, 4, 12, 36].

В заключение следует отметить, что КОК, в частности Мидиана, являются эффективным, безопасным и надежным методом контрацепции, а расширение их лечебных и профилактических возможностей – важным шагом на пути дальнейшего сохранения репродуктивного здоровья женщины.

Список литературы

1. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (1): 3–12. DOI: 10.1016/j.beem.2012.11.004.
2. IPPF Med Bull 1971; 5 (4): 4. Improved contraception in Hungary.
3. Szlendak-Sauer K, Radowski S, Skórzewska K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. *Ginek Pol* 2009; 80 (2): 99–102.
4. Прилепская В. Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. М. ГЭОТАР-медиа. 2014. С. 253.
5. Якушевская О. В., Ревазова З. В. Эффективная контрацепция в современных условиях. *РМЖ. Мать и дитя* 2013; 23: 22–27.
6. Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А., Иванова Е. А., Лебина А. В. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции. *Гинекология* 2011; 13 (2): 16–19.

7. Rübigen A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antiandrogenic and antiandrogenic properties. *Climacteric* 2003; 6 Suppl 3: 49–54.
8. Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antiandrogenic properties. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1: 11–8.
9. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 113–25.
10. Сметник А. А. Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов. *Медицинский совет* 2016; 12: 96–97.
11. Кузнецова И. В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 36–43. DOI: 10.26442/2079-5696_19.4.36-43.
12. Angelova M, Kovachev E, Miteva K, Atanasova Z. New Low-Dose Oral Contraceptive with 28 Midiana. *Akush Ginekolog (Sofia)* 2016; 55 (6): 16–18.
13. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 859. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.009.17.
14. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* 2016; 1; 94 (3): 236–240.
15. Regidor PA, Schindler AE. Antiandrogenic and anti-mineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget* 2017; 3; 8 (47): 83334–83342. DOI: 10.18632/oncotarget.19833. Collection 2017 Oct 10.
16. Кузнецова И. В., Набиева П. А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела. *Гинекология*. 2014; 16 (1): 49–53.
17. Aydin K, Cinar N, Aksoy DY et al. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013; 87 (3): 358–62.
18. <https://infoportal.ru/zhenshiny-v-rossii-stali-rozhat-eshhe-pozdnee.html>.
19. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT et al. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril* 2013; 99 (7): 1958–1964.
20. Bird ST, Hartzema AG, Etminan M, Brophy JM, Delaney JA. Polycystic ovary syndrome and combined oral contraceptive use: a comparison of clinical practice in the United States to treatment guidelines. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (4): 365–9. DOI: 10.3109/09513590.2012.743007.
21. Инструкция препарата Мидаиана. Регистрационный номер: АСР-008855/10.
22. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause* 2016; 23 (1): 183–191.
23. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician* 2016; 1; 94 (3): 236–240.
24. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А. и др. Результат клинического применения препарата, содержащего дроспиренон у женщин с тяжелой формой ПМС. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 81–85.
25. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician* 2011; 15; 84 (8): 918–924.
26. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2017; 40 (2): 201–216. DOI: 10.1016/j.psc.2017.01.002.
27. Ледина А. В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Дисс. докт. мед. наук. М. 2014. С. 37.
28. Макарова И. И. Клинико-патогенетические аспекты предменструального синдрома. Дисс. канд. мед. наук. М. 2007. С. 26.
29. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H. Premenstrual syndrome: management and pathophysiology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42 (2): 123–127.
30. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 15; (2): CD006586. DOI: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
31. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиренон-содержащим контрацептивным препаратом. *Медицинский совет* 2015; 9: 49–52.
32. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 859. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.009.
33. de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept* 2017; 2; 8: 13–23. DOI: 10.2147/OAJC.S855.
34. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е переработанное (под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А.). Издательство ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 286.
35. Синдром поликистоза яичников. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2016. С. 42.
36. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO: 5th ed. 2015.

Для цитирования: Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-6-9>.

For citation: Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Contraceptive and therapeutic effects of combined oral contraceptive with drospirenone. *Medical alphabet*. 2020 (16): 6–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-6-9>.



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ



**ХІІІ РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ**

**Мать и Дитя
КАЗАНЬ**

**29–30 ИЮНЯ
2020 ГОДА**



**ФОРУМ ПРОЙДЕТ
В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ**

К участию приглашаются специалисты направлений:
акушерство, гинекология, неонатология, эндокринология,
анестезиология-реаниматология, онкогинекология.

Реклама  **МЕДИ Экспо** Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо» | MEDIXEKO.RU | +7 (495) 721-88-66

Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Н. В. Спиридонова, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹

А. А. Демур, соискатель кафедры акушерства и гинекологии¹, врач – онколог-гинеколог консультативного отделения № 1²

В. Ю. Щукин, врач высшей категории, зав. онкологическим отделением (онкогинекология)²

¹Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Evaluation of concomitant gynecological pathology in group of patients of reproductive age with tumors and tumor formations

N. V. Spiridonova, A. A. Demura, V. Yu. Schukin

Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

Резюме

По данным современной литературы, частота предоперационных диагностических ошибок для опухолевидных образований составляет 30,9–45,6%, для злокачественных опухолей яичников – 25,0–51,0%. Сложность данной ситуации состоит в бессимптомном течении опухолевого процесса в яичниках и несвоевременном выявлении неопластического процесса, что особенно важно для женщин молодого возраста, а также легкости перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей) и исходно агрессивном поведении опухоли. Целью исследования явилось оценить сопутствующую гинекологическую патологию в анамнезе в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников как predisposing фактора развития неопластического процесса в яичниках. В работе проведены сбор и обработка жалоб и данных акушерско-гинекологического анамнеза 168 пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет), прооперированных на базе отделения онкогинекологии по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2015 годы. Мы можем сделать вывод о том, что поскольку в целом прогноз неопластического процесса в яичниках при своевременном выявлении хороший и данное заболевание встречается в основном у женщин репродуктивного возраста, врачам необходимо знать, что при оценке паритета и наличия гинекологической патологии в настоящий момент или в анамнезе выявитьсторажающие факторы риска развития онкологического процесса в яичниках не представляется возможным.

Ключевые слова: гинекологическая патология, опухоли яичников, опухолевидные образования, статистический анализ, репродуктивный возраст.

Summary

According to modern literature, the frequency of preoperative diagnostic errors for tumour-like formations is 30.9–45.6%, for malignant ovarian tumors is 25.0–51.0%. The complexity of this situation is asymptomatic tumor in the ovaries and failure to identify a neoplastic process, which is especially important for young women, as well as ease the transition of tumors from one category to another (evolution of the tumor) and the source of the aggressive behavior of the tumor. The purpose of our study was to evaluate the history of concomitant gynecological pathology in a group of patients of reproductive age with ovarian tumors and tumoroid formations, as a predisposing factor for the development of neoplastic process in the ovaries. In our work, we collected and processed complaints and data of obstetric and gynecological anamnesis of 168 patients of reproductive age (18–40 years), operated on the basis of the Department of oncogynecology for tumors and ovarian tumors in the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary from 2012 to 2015. We can conclude that since the prognosis of neoplastic process in the ovaries is generally good with timely detection and this disease occurs mainly in women of reproductive age, doctors need to know that when assessing the parity and the presence of gynecological pathology at the moment or in anamnesis, it is not possible to identify alarming risk factors for the development of cancer in the ovaries.

Key words: gynecological pathology, ovarian tumors, tumor-like formations, statistical analysis, reproductive age.

По данным современной литературы, частота предоперационных диагностических ошибок для опухолевидных образований составляет 30,9–45,6%, для злокачественных опухолей яичников – 25,0–51,0% случаев (А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих; 2012). Сложность данной ситуации состоит в бессимптомном течении опухолевого процесса в яичниках и несвоевременном выявлении неопластического процесса, что особенно важно для женщин молодого возраста, а также легкости перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей) и ис-

ходно агрессивном поведении опухоли (Л. А. Ашрафян, Н. А. Бабаева, И. Б. Антонова; 2015).

Повышение возраста первой беременности, снижение числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», может являться одним из факторов риска развития неоплазии в яичнике (А. Ф. Урманчеева, И. Е. Мешкова; 2000). В ряде работ современных авторов бесплодие выделяют как отдельный predisposing фактор риска (А. Ф. Урманчеева и соавт., 2012), как и применение препаратов, стимулирующих овуляцию в лечении бесплодия (К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова, А. А. Лапшихин; 2010).

Выдвигается теория, согласно которой первичное ослабление функции яичников и снижение овариальных эстрогенов приводит к компенсаторному повышению уровня гонадотропинов, что может обладать стимулирующим эффектом на пролиферирующий эпителий и, в свою очередь, может спровоцировать возникновение опухолевого процесса в яичниках за счет очаговой гиперплазии и пролиферации клеточных элементов (И. С. Сидорова, С. А. Леваков; 2006).

Первичное повреждение эпителия маточных труб и, как следствие, инвагинация в инклюзионные кисты может быть причиной развития пер-

воначального процесса в яичниках (К. И. Жордания, Ю. Г. Паянидини, Е. В. Калиничева; 2014). Спаечный процесс органов малого таза на фоне хронического воспаления, оперативные вмешательства в анамнезе активизируют защитные механизмы на поверхностном эпителии или зародышевом эпителии покрывающих поверхность яичников, что также может являться причиной развития опухолевого процесса (Р. А. Promescene, 2002).

Эндометриоз рассматривается как предшественник эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников. Согласно работам Н. Okamura и Н. Katabuchi, около 40 % всех эндометриоидных и 50–90 % светлоклеточных злокачественных эпителиальных опухолей яичников ассоциированы с эндометриоидными кистами, в их работах представлено доказательство прямого перехода эндометриоидных желез в атипические клетки карциномы, изначально происходящие из эндометриоидных кист яичников (Н. Okamura, Н. Katabuchi, 2001 и 2005).

Кроме того, нельзя не учитывать и фактор питания. Увеличение количества животных белков в рационе питания не исключает роста риска заболевания раком яичников (Е. Л. Савонев, 2010), также высококалорийная диета с большим содержанием насыщенных жирных кислот и дисбиоз микрофлоры влагалища, наличие двух и более возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, ассоциированы с опухолевым процессом (Р. Г. Гатаулина, 2003).

Согласно российским данным, частота предоперационных диагностических ошибок для всех опухолей яичников составляет 1,2%, из них: для злокачественных – 25,0–51,0%, для доброкачественных – 3,0–31,3%, для опухолевидных образований – 30,9–45,6% (В. Н. Серов; Л. И. Кудрявцева, 2001). Основными причинами поздней операции являются длительное наблюдение за пациентками с небольшими кистами яичников, длительное безуспешное противовоспалительное лечение при увеличении придатков матки, а также наблюдение за больными с предполагаемым диагнозом

«миома матки с опухолями в малом тазу неясной локализации» (Rodney Reznick, *et al.*; 2007).

С другой стороны, трудности дифференциальной диагностики и разнообразие клинических проявлений приводят к росту числа оперативных вмешательств на яичниках, в результате может быть утрачена трудоспособность и нарушено репродуктивное здоровье женщин (G. H. Eltabbakh, 2008; S. Perminova, 2010). Как следствие неправильной тактики, мы получаем группу пациенток после оперативного лечения опухолевидных образований и опухолей яичников со сниженным овариальным резервом (К. Г. Серебrenникова, 2012).

Целью исследования явилось оценить сопутствующую гинекологическую патологию в анамнезе в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников в качестве предрасполагающего фактора развития неопластического процесса в яичниках.

Пациенты и методы

В работе проведены сбор и обработка жалоб и данных акушерско-гинекологического анамнеза 168 пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет), прооперированных на базе отделения онкогинекологии по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2015 годы. Работа проведена с соблюдением этических стандартов (протокол № 194 комитета по биоэтике при СамГМУ от 12.09.2018). Для достижения цели исследования пациентки были разделены на группы согласно морфологической классификации ВОЗ 2013 года: 101 (60,1 %) – с доброкачественными образованиями, 24 (14,3 %) – с пограничными опухолями и 43 (25,6 %) женщины со злокачественными опухолями. Средний возраст пациенток с доброкачественными опухолями яичников составил $31,00 \pm 0,66$ года; у пациенток с пограничными опухолями яичников – $31,79 \pm 1,21$ года, у пациенток со злокачественными опухолями – $33,23 \pm 0,98$ года ($p = 0,163$).

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS25 (лиц. номер 20130626–3, IBM, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

На данный момент накоплен большой научный и клинический материал исследований на тему ранней диагностики неопластического процесса в яичниках. Несмотря на выживаемость пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичников, ранняя диагностика данного процесса остается еще на весьма низком уровне, что вызывает пессимизм у исследователей (К. И. Жордания, 2000). Однако увеличение числа молодых пациенток, излечившихся от основного заболевания, является большим стимулом для развития технологий, целью которых является сохранение фертильности (S. Lee, *et al.*, 2006; О. В. Быстрова и соавт., 2009).

В выполненной нами работе при оценке перенесенных гинекологических заболеваний (рис. 1) органов малого таза (ОМТ) наиболее часто встречался эндометриоз тела матки ($\chi^2 = 3,53$; $p = 0,172$), и полученные результаты распределились следующим образом: 34 (33,7%) пациентки с доброкачественными опухолями яичников, 6 (25,0%) пациенток с пограничными опухолями и 8 (18,6%) – со злокачественными опухолями яичников. Наружный генитальный эндометриоз, исключая эндометриоз тела матки, выявлен у 3 (3,0%) пациенток с доброкачественными опухолями и у 1 (2,3%) пациентки со злокачественной опухолью яичников ($\chi^2 = 0,74$; $p = 0,692$). При оценке полученных результатов аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз встречались с одинаковой частотой у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Вторым, наиболее часто встречавшимся заболеванием ОМТ, выявлен хронический сальпингит ($\chi^2 = 3,27$; $p = 0,195$). При оценке выделенных морфологических групп пациенток их количество составило: 11 (10,9%)

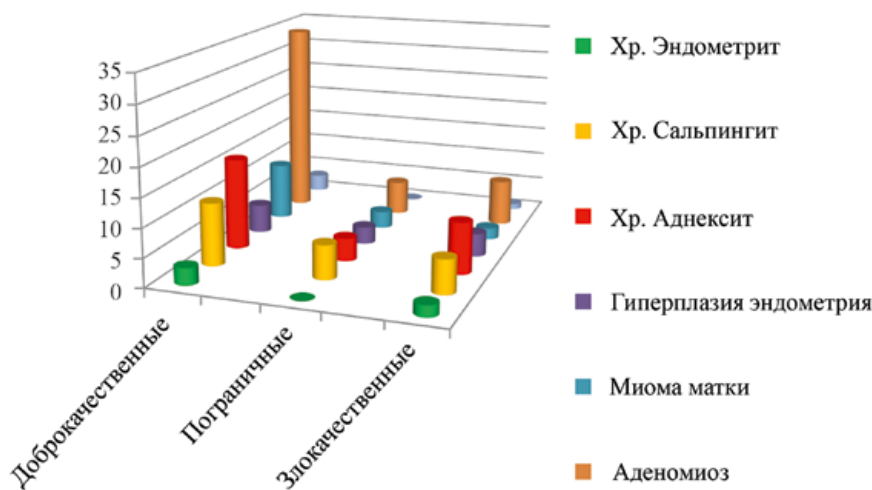


Рисунок 1. Перенесенные гинекологические заболевания органов малого таза в группе пациенток 18–40 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

пациенток с доброкачественными опухолями яичников, 6 (25,0%) пациенток с пограничными и 6 (14,0%) – со злокачественными опухолями. Хронический аднексит встречался у 16 (15,8%) пациенток с доброкачественными опухолями яичников, у 4 (16,7%) пациенток с пограничными и у 9 (20,9%) – со злокачественными опухолями яичников ($\chi^2 = 0,55$; $p = 0,758$).

Гиперплазия эндометрия также является одним из часто встречаемых заболеваний ОМТ ($\chi^2 = 2,07$; $p = 0,355$), и количество пациенток составило: 5 (5,0%) – с доброкачественными опу-

холями яичников, 3 (12,5%) – с пограничными и 4 (9,3%) – со злокачественными опухолями.

Полипы эндометрия встречались наименее часто ($\chi^2 = 0,90$; $p = 0,639$), и их количество составило: 12 (11,9%) пациенток с доброкачественными опухолями яичников, 2 (8,3%) пациентки с пограничными и 3 (7,0%) – со злокачественными опухолями.

Миома матки также не уступала по частоте среди заболеваний ОМТ среди выделенных групп пациенток репродуктивного возраста ($\chi^2 = 1,46$; $p = 0,482$). Количество пациенток с миомой матки в анамнезе составило:

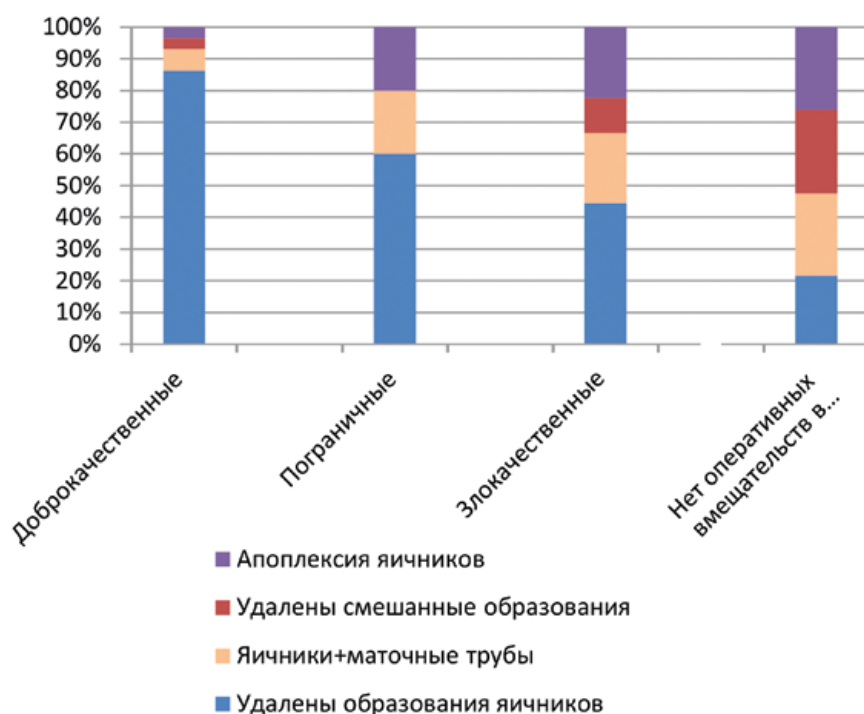


Рисунок 2. Ранее проведенные оперативные вмешательства на яичниках в группе пациенток 18–40 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

10 (9,9%) – с доброкачественными опухолями яичников, 3 (12,5%) – с пограничными и 2 (4,7%) – со злокачественными опухолями яичников.

В результате расчетов выявлено, что в группе пациенток с патологическим опухолевым процессом в яичниках у 17 (70,8%) женщин с пограничными и у 27 (62,8%) со злокачественными опухолями яичников отсутствует статистическая значимость в разновидности дисгормональных гинекологических заболеваний, воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе.

Хирургическому лечению по поводу опухолей яичников подвергается 5–10% женской популяции (С. Я. Максимов и соавт., 2017), у каждой шестой пациентки обнаруживаются злокачественные опухоли. При оценке оперативных вмешательств на яичниках (рис. 2), ранее проведенных ($\chi^2 = 38,94$; $p < 0,001$) в заданной группе, 25 (14,9%) пациенток были прооперированы по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, 3 (1,8%) – по поводу пограничных, 4 (2,4%) – по поводу злокачественных опухолей яичников, 2 (2%) пациентки прооперированы по поводу доброкачественных образований маточных труб, 1 (4,2%) – по поводу пограничной опухоли маточной трубы, 2 (4,7%) – по поводу злокачественных образований маточных труб, у 1 (2,3%) пациентки удалено смешанное образование, включающее доброкачественную опухоль яичника и злокачественный процесс со стороны маточной трубы. Апоплексия яичников в анамнезе встречалась у 1 (1,0%) пациентки с доброкачественной опухолью яичников, у 1 (4,2%) – с пограничной и у 2 (4,7%) – со злокачественной опухолью ($\chi^2 = 2,12$; $p = 0,350$).

При оценке ранее выполненных оперативных вмешательств в анамнезе и апоплексии яичников в анамнезе не выявлено статистически значимых показателей ($p = 0,190$ и $0,346$ соответственно).

Бесплодие у молодых женщин также является распространенной патологией. При проверке данной теории в нашей работе среди женщин репродуктивного возраста наличие бесплодия в анамнезе не является

Таблица
Наличие бесплодия в анамнезе и его причин

	Доброкачественные		Пограничные		Злокачественные		χ^2	p	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент					
Отсутствие беременности											
Нет	73	72,3	16	66,7	31	72,1	0,60	0,963	0,769	0,858	0,853
Да	23	22,8	6	25,0	10	23,3			0,969	0,880	0,887
Virgo	5	5,0	2	8,3	2	4,7			0,890	0,730	0,953
Бесплодие											
Первичное	10	9,9	2	8,3	9	20,9	4,79	0,310	0,884	0,129	0,321
Вторичное	8	7,9	3	12,5	2	4,7			0,753	0,739	0,497
Нет	83	82,2	19	79,2	32	74,4			0,962	0,400	0,886
Причина бесплодия											
Бесплодия нет	76	75,2	18	75,0	34	79,1	6,77	0,562	0,808	0,772	0,936
Трубный фактор	11	10,9	2	8,3	3	7,0			0,998	0,678	0,771
Нарушения овуляции	4	4,0	1	4,2	3	7,0			0,595	0,733	0,941
Мужской фактор	8	7,9	2	8,3					0,723	0,134	0,243
Смешанный фактор	2	2,0	1	4,2	3	7,0			0,914	0,317	0,941

Примечание: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ – межгрупповые сравнения; p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса.

фактором риска для возникновения пограничных и злокачественных опухолей яичника. Отсутствие самостоятельной беременности в анамнезе было у каждой четвертой пациентки – у 39 (23,2 %) женщин ($\chi^2 = 0,60$; p = 0,963) (см. табл.). У 34 (20,2 %) пациенток в анамнезе было бесплодие, отсутствовали отличия в частоте первичного и вторичного бесплодия ($\chi^2 = 4,79$; p = 0,310). При оценке причин бесплодия также отсутствовали отличия с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями ($\chi^2 = 6,77$; p = 0,562) (см. табл.).

Аборты и выкидыши составили в группе пациенток с доброкачественными опухолями 34 (33,7 %) и 8 (7,9 %) случаев, в группе пациенток с пограничными опухолями – 13 (54,2 %) и 3 (12,5 %) случая, в группе пациенток со злокачественными опухолями – 13 (30,2 %) и 5 (11,5 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 4,31$; p = 0,116 и $\chi^2 = 0,77$; p = 0,680 соответственно).

Патология шейки матки (рис. 3) по частоте встречаемости не занимает ведущее место ($\chi^2 = 5,91$; p = 0,658) и распределяется следующим образом: кисты шейки матки встречаются у 17 (16,8 %) пациенток с доброкачественными опухолями яичников, у 2 (8,3 %) – с пограничными, у 6 (14,0 %) – со злокачественными опухолями яичников; хронический цервицит встречается у 17 (16,8 %) пациенток с доброкачественными опухолями яичников,

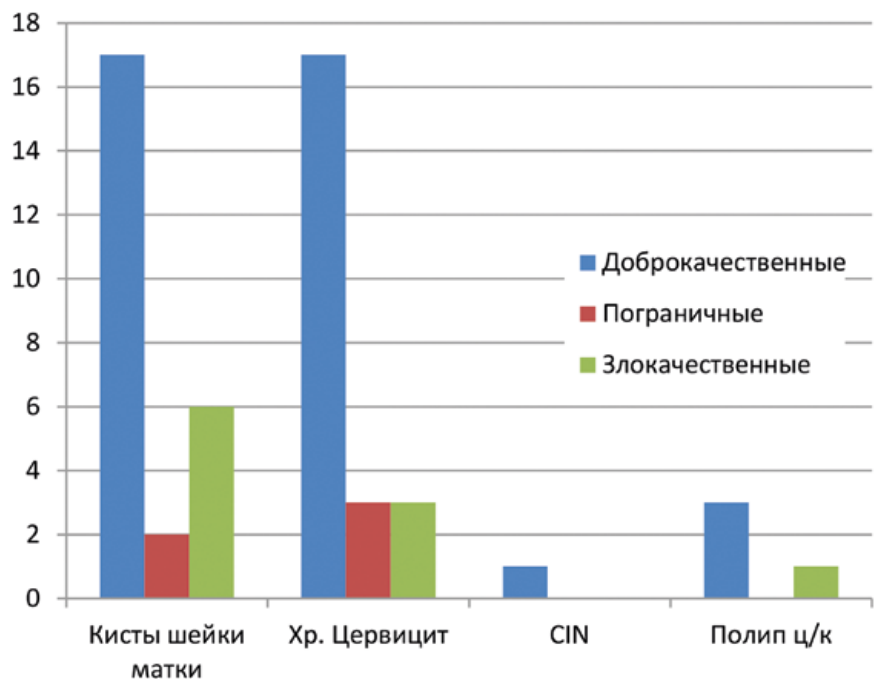


Рисунок 3. Патология шейки матки в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

у 3 (12,5 %) – с пограничными, у 3 (7,0 %) – со злокачественными опухолями яичников; полипы цервикального канала встречались у 3 (3,0 %) пациенток с доброкачественными опухолями яичников и у 1 (2,3 %) – со злокачественной опухолью яичников; также при оценке патологии шейки матки была одна пациентка с умеренной дисплазией шейки матки.

Отдельно проведен анализ результатов исследования мазков на онкоцитологию с шейки матки и цервикального канала для выделенных морфологических групп пациенток

($\chi^2 = 4,89$; p = 0,299). В группе пациенток с доброкачественными опухолями яичников у 1 (1,0 %) выявлена умеренная дисплазия шейки матки и еще у 1 (2,3 %) пациентки со злокачественной опухолью также выявлена умеренная дисплазия шейки матки.

Заключение

Поскольку в целом прогноз неопластического процесса в яичниках при своевременном выявлении – хороший и данное заболевание встречается в основном у женщин репродуктивного возраста, врачам необходимо знать, что

при оценке паритета и наличии гинекологической патологии в настоящий момент или в анамнезе выявить настоящие факторы риска развития онкологического процесса в яичниках не представляется возможным.

Конфликт интересов отсутствует. Подготовка обзора выполнена в рамках некоммерческого исследования.

Список литературы

1. Урманчеева А. Ф., Кутушева Г. Ф., Ульрих Е. А. Опухоли яичника (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2012. С. 5–31.
2. Ашрафян Л. А., Бабаева Н. А., Антонова И. Б., Ивашина С. В., Люстик А. В., Алешикова О. И., Герфанова Е. В., Добренко А. А. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Минздрава России; Москва. 2015.
3. Урманчеева А. Ф., Мешкова И. Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. Практическая онкология. 2000; 4: 8–20.
4. Гатаулина Р. Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: Дис. канд. мед. наук. М., 2003. 241 с.
5. Promecene P. A. Laparoscopy in gynecologic emergencies. Semin Laparoscopy Surg. 2002. Mar. Vol. 9, N 1. P. 64–75.
6. Сидорова И. С., Леваков С. А. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников: Учеб. пособие. М.: МИА, 2006. 72 с.
7. Урманчеева А. Ф., Кутушева Г. Ф., Ульрих Е. А. Опухоли яичника (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2012. С. 5–31.
8. Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Лапшин А. А., Иванова Т. В. Подготовка к методам ВРТ больных с доброкачественными опухолями яичников. Материалы XX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Нижний Новгород 2010. 26 с.
9. Савонев Е. Л. Факторы риска развития рака яичников. Журнал ГРМУ 2010. № 3. Стр. 75–76.
10. Жордания К. И., Паянидин Ю. Г., Калинин Е. В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. Российский биотерапевтический журнал, № 2, том 13, 2014. 95 с.
11. Серов В. Н., Кудрявцева Л. И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Трида-Х, 2001. 149 с.; табл.; 20 см.; ISBN 5–8249–0003–5.
12. Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Лапшин А. А., Иванова Т. В. Подготовка к методам ВРТ больных с доброкачественными опухолями яичников. Материалы XX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Нижний Новгород 2010. 26 с.
13. Жордания К. И., Паянидин Ю. Г., Калинин Е. В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. Российский биотерапевтический журнал, № 2, том 13, 2014. 95 с.
14. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of the human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. Ital J Anat Embriol. 2001.
15. Okamura H., Katabuchi H. Pathophysiological dynamics of human ovarian surface epithelial cells in epithelial ovarian carcinogenesis. Int Rev Cy-tol. 2005.
16. Серов В. Н., Кудрявцева Л. И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Трида-Х, 2001. 97 с.
17. Reznik Rodney et al. Cancer of the Ovary. Cambridge university press. 2007–2177.
18. Eltabbakh G. H., Charboneau A. M., Eltabbakh N. G. Laparoscopic surgery for large benign ovarian cysts. Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 108, N 1. P. 72–76.
19. Perminova S. G., Nazarenko T. A., Ibragimova M. et al. Assessment of ovarian reserve in infertile women with thyroid auto immunity. Abstracts of the 26th Annual Meeting of ESHRE. Rome, 2010. P. 140.
20. Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Лапшин А. А., Иванова Т. В., Хмелевская В. Ф. Реабилитация репродуктивной функции женщин после оперативного лечения на яичниках. Медикосоциальная экспертиза и реабилитация № 1. 2012. С. 18.
21. Жордания К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников. Российский онкологический научный центр РАМН им. Н. Н. Блохина, Москва. 2000.
22. Быстрова О. В., Калугина А. С., Цыбатова Е. В., Тапильская Н. И., Динкина Ю. В., Лисянская А. С., Манихас Г. М. Способы восстановления фертильности у онкологических больных. Практическая онкология. Т. 10, № 4. 2009.
23. Lee S., Shover L., Partridge A. et al. American Society of clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006 M. 24. P. 2917–2931–15.
24. Максимов С. Я., Хаджимба А. В., Вышинская Е. А., Соболев И. В., Ильин А. А. Рак органов репродуктивной системы в молодом возрасте. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург, 2017.

Для цитирования: Спиридонова Н. В., Демур А. А., Шукун В. Ю. Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Медицинский алфавит. 2020 (16): 10–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-10-14>.

For citation: Spiridonova N. V., Demura A. A., Schukun V. Yu. Evaluation of concomitant gynecological pathology in group of patients of reproductive age with tumors and tumor formations. Medical alphabet. 2020 (16): 10–14 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-10-14>.

НОВОСИБИРСК
5–7 октября 2020

**У ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Место проведения:
Дворец культуры железнодорожников
(ул. Челюскинцев, д. 11)

StatusPraesens
profmedia



РУДН



МАРС



+7 (499) 346 3902, доб. 515



ba@praesens.ru



praesens.ru



stpraesens



praesens



statuspraesens



Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Л. И. Карушина, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Ю. А. Пигарёва, к.м.н., ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, зав. отделением клинической диетологии²

О. Е. Пронина, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹

Е. В. Яценко, к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, зам. гл. врача по медицинской части³

Х. А. Магомедова, клинический фармаколог³

¹Факультет непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы

³Медицинский центр «МедиКос» ООО ПКФ «ДОММ», г. Коломна

Indole-3-carbinol as potential factor in anticarcinogenic protection: nutritionist's position

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, L. I. Karushina, Yu. A. Pigaryova, O. E. Pronina, E. V. Yatsenko, Kh. A. Magomedova

People's Friendship University of Russia, Moscow; City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow; Medical Center

'MediCos', Kolomna; Russia

Резюме

Крестоцветные овощи содержат глюкозинолаты – минорные вещества, которые оказывают антиканцерогенное и детоксикационное действия, повышая адаптационный потенциал организма. При недостаточном потреблении крестоцветных с пищей в рацион можно дополнительно вводить отдельные глюкозинолаты или их производные, такие как индол-3-карбинол. В статье обсуждаются механизмы действия и роль индол-3-карбинола в поддержке репродуктивной системы и адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: крестоцветные, брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста, индол-3-карбинол, глюкозинолаты, эстрогензависимые опухоли, вирус-индуцированные опухоли, антиканцерогенный эффект, онкопрофилактика.

Summary

Cruciferous vegetables contain glucosinolates, minor substances that have anti-carcinogenic and detoxifying effects, increasing the adaptive capacity of the body. In case of insufficient consumption of cruciferous with food, some glucosinolates or their derivatives, such as indole-3-carbinol, can be additionally introduced into the diet. The article discusses the mechanisms of action and the role of indole-3-carbinol in supporting the reproductive system and adaptive reserves of the body.

Key words: cruciferous, broccoli, Brussels sprouts and cauliflower, indole-3-carbinol, glucosinolates, estrogen-dependent tumors, virus-induced tumors, anticarcinogenic effect, cancer prevention.

Введение

Овощи семейства *капустных*, или *крестоцветных*, являются ценными источниками нескольких видов пищевых веществ: пищевых волокон, витамина С, кальция и глюкозинолатов. Глюкозинолаты – это уникальный класс минорных биологически активных соединений, содержащих серу. Минорные вещества не обладают пищевой ценностью, но играют важную роль в адаптационных реакциях организма и поддержании здоровья. Признавая важную роль отдельных минорных соединений в сохранении здоровья, для них также, как для витаминов и минеральных веществ, определены нормы физиологической потребности. Рекомендуемый уровень потребления индол-3-карбинола составляет 50 мг в сутки (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

Нативные глюкозинолаты в клетках растения малоактивны, но при определенных условиях под действием фермента мирозиназы образуются вторичные метаболиты, обладающие высокой биологической активностью. В настоящее время известно более 130 глюкозинолатов, но лишь

небольшая часть из них присутствует в составе продуктов, традиционно употребляемых человеком (А. Steinbrecher, J. Linseisen; 2009). Для всех глюкозинолатов характерно наличие в химической структуре β-D-тиоглюкозной группы, сульфированной оксимной группы и боковой цепи, полученной из аминокислот. В зависимости от типа исходных аминокислот все глюкозинолаты подразделяют на алифатические, индольные и ароматические.

Исследование, проведенное в Германии, показало, что среднесуточное потребление глюкозинолатов у мужчин и женщин было схожим и составляло $14,2 \pm 1,1$ и $14,8 \pm 1,3$ мг соответственно. Самыми распространенными глюкозинолатами в рационе питания являлись глюкобрасицин и синигрин. Основными пищевыми источниками глюкозинолатов выступали брокколи, брюссельская и цветная капуста (А. Steinbrecher, J. Linseisen; 2009). Исторически традиционными для Российской Федерации крестоцветными являются брюква и репа. Они являются прекрасными источниками глюкозинолатов, занимая второе и третье места по их суммарному содержанию после брюссельской капусты. Однако за последние 100 лет эти овощи практически исчезли из рациона россиян. В настоящее время самым

Таблица
Содержание наиболее распространенных глюкозинолатов в крестоцветных овощах (адаптировано из А. Steinbrecher, J. Linseisen, 2009)

	Капашная капуста	Китайский салат	Кольраби	Краснокочанная капуста	Цветная капуста	Белокочанная капуста	Кале	Брокколи	Савойская капуста	Репка	Брюква	Брюссельская капуста
Суммарное содержание глюкозинолатов:	9,10	15,91	20,32	38,64	34,92	46,42	49,20	57,31	68,89	74,36	97,56	133,33
Глюкобрассицин	6,96	2,93	4,90	7,53	19,01	13,60	15,11	16,95	20,55	1,33	4,70	43,82
Синигрин	0,49	0,00	0,30	3,77	4,74	16,31	12,47	0,19	17,06	0,60	0,00	44,50
Глюколиберин	0,82	0,00	1,80	5,01	3,28	7,85	14,68	1,59	19,56	0,00	0,00	10,26
Протогитрин	0,04	1,67	0,06	3,47	0,86	1,76	0,82	0,70	1,23	13,00	36,18	14,02
Глюконастурицин	0,00	1,60	0,36	0,15	0,00	0,18	0,17	0,37	0,00	16,80	10,52	0,68
Глюкорифантин	0,45	0,05	0,44	9,10	0,20	0,17	0,37	22,21	0,54	0,07	3,14	1,97
Глюконапин	0,07	0,00	0,00	2,80	0,10	0,66	0,04	0,22	1,06	15,50	1,56	3,56
Глюкобертеронин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,92	11,09	-
Глюкоэруцин	-	-	6,46	0,83	0,15	0,00	0,00	0,13	0,00	2,95	6,58	0,00
Глюкобрассицинантин	-	4,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,08	0,00	9,30	2,03	0,00

распространенным крестоцветным овощем в российском рационе является белокочанная капуста (Е. Л. Денисова с соавт., 2018), которая уступает брюкве по содержанию глюкозинолатов в два раза. При этом 44 % опрошенных молодых россиян вообще не включали в рацион овощи семейства крестоцветных.

Глюкозинолаты являются стабильными соединениями, и их гидролиз происходит только при воздействии специальных ферментов мирозиназ (β -тиогликозидаз). В нормальных условиях мирозиназы и глюкозинолаты находятся в разных клетках растения. При воздействии факторов, нарушающих целостность растения, мирозиназы и глюкозинолаты вступают в контакт, происходит отсоединение глюкозы, и из нестабильных агликонов быстро образуются вторичные метаболиты. В зависимости от исходного типа глюкозинолата и условий окружающей среды формируются разные классы соединений – индолы, изотиоцианаты, тиоцианаты, нитрилы или эпитионитрилы, которые оказывают антимикробное или токсическое действие, а также формируют горькое послевкусие у растений, употребляемых в пищу. Таким образом, в природе система глюкозинолатов-мирозиназ является одной из основных линий биохимической защиты растения. Помимо крестоцветных, глюкозинолаты обнаруживаются у представителей еще 15 семейств, относящихся к порядку *капустоцветных* (*Brassicales*).

Помимо растений, способностью синтезировать мирозиназы обладает микробиота толстой кишки. Даже если при термической обработке растительные ферменты разрушились, микробные мирозиназы обеспечат расщепление глюкозинолатов до вторичных активных метаболитов (L. Elfoul с соавт., 2001; V. Rungapamestry с соавт., 2007). Однако при употреблении сырых капустных овощей с интактными растительными мирозинами процесс гидролиза в верхних отделах желудочно-кишечного тракта происходит интенсивнее, и усвоение изотиоцианатов и других метаболитов выше, чем после термической обработки (V. Rungapamestry с соавт., 2007; E. Caruano с соавт., 2007).

Наибольшей биологической активностью обладают такие производные глюкозинолатов, как индол-3-карбинол и изотиоцианаты. Индол-3-карбинол образуется при распаде глюкobrассицина. Как видно из табл., хорошими пищевыми источниками глюкobrассицина являются брюссельская, савойская и цветная капуста, брокколи, кале и белокочанная капуста. Большая часть этих продуктов отсутствует в питании россиян. Для оптимизации рациона и повышения адаптационного потенциала могут быть использованы дополнительные источники глюкозинолатов. В настоящее время в Российской Федерации и других странах Таможенного союза в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая БАД к пище, адекватным уровнем суточного потребления считаются 50 мг индол-3-карбинола, верхний допустимый уровень потребления – 300 мг в сутки (Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору [контролю]. Утверждены решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299). В большинстве проводимых исследований использовались 300 мг индол-3-карбинола (И-3-К). Именно в этой дозировке

И-3-К обеспечивает максимальное повышение адаптационного потенциала, активацию систем детоксикации и регуляцию внутриклеточных сигнальных систем организма.

Производные глюкозинолатов считаются одной из главных линий защиты организма от онкологических заболеваний. В эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что употребление капустных овощей ассоциировано со снижением риска развития рака молочной железы, эндометрия, яичников, желудка, толстой кишки, поджелудочной и предстательной желез, легких, почек и мочевого пузыря (Е. V. Bandera с соавт., 2007; Т. К. Lam с соавт., 2009; В. Liu с соавт., 2012; В. Liu с соавт., 2013; Х. Liu, К. Lv, 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; Q. J. Wu с соавт., 2013; J. Zhao, L. Zhao, 2013; В. Nan с соавт., 2014; L. Y. Li с соавт., 2015; С. Xu, с соавт., 2015)

Однако в ряде исследований результаты были противоречивыми, что, по-видимому, объясняется генетическими различиями ферментных систем, принимающих участие в метаболизме и элиминации глюкозинолатов (J. V. Higdop с соавт., 2007).

Механизм действия

И-3-К включает повышение активности ферментов системы цитохрома P450 в печени, регуляцию клеточного цикла и активацию антиоксидантной защиты. Будучи нестабильным соединением, в кислой среде желудка индол-3-карбинол конденсируется с образованием различных вариантов олигомеров, из которых наиболее значимым является дииндолилметан (ДИМ). У человека этот процесс происходит настолько активно, что в моче и плазме крови определяется только ДИМ, но не И-3-К (G. A. Reed с соавт., 2006).

Индол-3-карбинол относится к индукторам II фазы детоксикации ксенобиотиков (C. L.-L. Saw с соавт., 2011.). НАДФН-хинон оксидоредуктаза типа I (NQO1) катализирует превращение потенциально токсичных хинонов в стабильные гидрохиноны. Глутатион-S-трансферазы (ГТ) – семейство антиоксидантных ферментов, принимающих участие в защите клетки от свободнорадикального окисления, обезвреживании и подготовке к элиминации из организма потенциально токсичных и канцерогенных веществ, образовавшихся в результате метаболической активации в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков (А. В. Полоников с соавт., 2015). В экспериментальных исследованиях было показано, что И-3-К и ДИМ стимулируют активность ферментов детоксикации NQO1, ГТ и УДФ-глюкуронилтрансферазы (D. Przystupski с соавт., 2019).

И-3-К и ДИМ за счет воздействия на несколько внутриклеточных сигнальных путей способны восстанавливать поврежденную ДНК (Е. G. Rogan, 2006) и регулировать процессы роста и апоптоза раковых клеток (D. Przystupski с соавт., 2019). Они активируют MAP-киназы p38 и киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun (JNK) и подавляют активацию транскрипционного фактора NF-κB, вызванную воздействием различных внешних стимулов (V. L. Maruthanila с соавт., 2014). Через систему микроРНК И-3-К тормозит несколько сигнальных путей в раковых клетках, ответственных за клеточную инвазию (EGFR, MTA-2, ИЛ-1Р киназы) (Y. Li с соавт., 2010; В. Т. Ashok с соавт., 2002).

В исследованиях *in vivo* было показано регулирующее влияние И-3-К на сигнальный путь PTEN / АКТ. Ген *PTEN* является супрессором опухолевого роста, его экспрессия снижается по мере прогрессирования цервикальной неоплазии от низкой к высоким степеням и раку шейки матки. В экспериментальных исследованиях И-3-К показал способность стимулировать экспрессию PTEN, подавляя адгезию и инвазию опухолевых клеток (Т. Melkamu с соавт., 2010).

У И-3-К и его производных обнаружены также прямая антиоксидантная активность, противовоспалительное действие и влияние на неоангиогенез (V. L. Maruthanila с соавт., 2014).

Профилактика эстрогенозависимых опухолей

Эффективность И-3-К и ДИМ активно исследовалась в клинических исследованиях. Оба вещества показали хороший профиль безопасности, и их прием не был ассоциирован с развитием серьезных токсических эффектов (G. A. Reed с соавт., 2005).

Основным механизмом действия И-3-К и его производных является регуляция системы детоксикации в печени. Метаболизм эстрогенов включает фазу трансформации с участием системы цитохрома P450. Под действием цитохрома P450 1A2 образуются 2-гидроксиэстрогены, обладающие слабым эстрогеновым действием и способные препятствовать соединению более активных гормонов и метаболитов с эстрогеновыми рецепторами, снижая тем самым избыточную пролиферативную активность. Их аналог 16α-гидроксиэстрон (16α-ОН-эстрон), синтезирующийся под действием цитохрома P450 3A4, обладает генотоксическим действием, стимулируя внеочередное образование ДНК и гиперпролиферацию эпителиальных клеток. Снижение соотношения 2-ОН-эстрона и 16α-ОН-эстрона свидетельствует о преобладании 16α-ОН-эстрона над 2-ОН-эстрогенами и отражает высокий риск развития рака матки и молочной железы (F. Zhang с соавт., 1999).

Воздействуя на систему цитохромов P450, И-3-К способен сдвигать гидроксилирование эстрона в сторону образования 2-ОН-эстрона вместо 16α-ОН-эстрона, оказывая тем самым защитный эффект в отношении эстрогензависимых опухолей. (J. J. Michnovicz, H. L. Bradlow; 1991).

В экспериментальных моделях было показано, что И-3-К повышает 2-гидроксилирование эстрогена и снижает вероятность развития рака эндометрия у генетически предрасположенных к нему животных (Т. Kojima с соавт., 1994). Вместе с тем было обнаружено, что введение И-3-К в больших дозах может стимулировать не только 2-, но и 4-гидроксилирование эстродиола в печени и увеличивать риск развития аденокарцином матки у крыс (М. Yoshida с соавт., 2004). В нескольких экспериментальных исследованиях сочетание И-3-К с известными канцерогенами (афлатоксин и др.) также приводило не к ожидаемому онкопротективному результату, а, напротив, увеличивало количество и размер опухолей у животных в печени и щитовидной железе (В. М. Lee, К.-К. Park; 2003). В клинических исследованиях проонкогенного эффекта И-3-К не наблюдалось, но вопрос о дозах и сроках его применения остается открытым.

Повышение уровня образования 2-ОН-эстрогена при приеме И-3-К было продемонстрировано в ряде клинических исследований как у здоровых добровольцев, так и в группах риска развития эстрогензависимых опухолей. У здоровых добровольцев, как женщин, так и мужчин, кратковременный прием И-3-К в дозе 6–7 мг на 1 кг веса в день был ассоциирован с повышением содержания в моче 2-ОН-эстрогена в среднем на 91 % и снижением содержания 16 α -ОН-эстрогена на 45 % (J. J. Michnovicz с соавт., 1997).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 57 женщин из группы высокого риска развития рака груди, было показано, что в дозе 300–400 мг И-3-К стимулирует образование 2-ОН-эстрогена. Эффект носит дозозависимый характер – дозы менее 300 мг оказались неэффективны (G. Y. Wong с соавт., 1997).

В еще одном исследовании у женщин из группы риска прием 400 и 800 мг И-3-К на протяжении 4 недель был ассоциирован с повышением соотношения 2-ОН-эстрогена и 16 α -ОН-эстрогена в моче на 66 % по сравнению с периодом приема плацебо. Максимальное повышение содержания 2-ОН-эстрогена наблюдалось при приеме 400 мг И-3-К, дальнейшее увеличение дозы не оказывало выраженного эффекта на величину этого показателя. В дозе 800 мг И-3-К способствовал повышению концентрации цитохрома P450 1A2 у 94 % участников в среднем в 4,1 раза. При этом заметной динамики концентрации половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона) и глобулина, связывающего половые гормоны, не отмечалось. У И-3-К было подтверждено также стимулирующее действие на антиоксидантную систему организма: активность глутатионтрансферазы лимфоцитов увеличивалась на 69 % (G. A. Reed с соавт., 2005).

Индол-3-карбинол широко используется в российской акушерско-гинекологической практике. Были проведены несколько десятков исследований по применению индол-3-карбинола при различных гинекологических и онкологических заболеваниях.

Было доказано, что прием И-3-К в дозе 270–360 мг в день на протяжении 6 месяцев способствует улучшению самочувствия или полному исчезновению симптомов у 90 % женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. При объективном обследовании различная степень регресса уплотнений и объемных образований наблюдалась у 63 % женщин (Э. Т. Зилькарнаева с соавт., 2008).

Прием И-3-К для профилактики рецидива доброкачественных узловых образований МЖ после их оперативного удаления показал эффективность у 97,2 % пациенток (А. С. Филатов с соавт., 2016).

Было проведено исследование эффективности включения И-3-К в комплексную прегравидарную подготовку женщин с миомой матки малых размеров. У большинства пациенток отмечались нарушения менструального цикла, симптомы предменструального напряжения и невозможность забеременеть после отмены контрацепции. Прием И-3-К способствовал уменьшению диаметра миомы в среднем на 10 % через 6 месяцев (средний размер узлов исходно – 23,8 мм, спустя 6 месяцев – 21,4 мм). У пациенток с многоузловой миомой матки прием И-3-К в течение года

способствовал уменьшению размеров узлов еще на 8,5 %. Также было отмечено улучшение фертильной функции: у 34,5 % женщин наступила запланированная беременность (Л. И. Трубникова, 2009).

Изучалась способность И-3-К предупреждать рецидивы кист яичников (фолликулярных, желтого тела). После проведения цистэктомии пациенткам на протяжении 3 месяцев назначали прием или 300 мг ИЗК, или комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в циклическом режиме. После прекращения приема препаратов частота рецидивов кист была минимальной и достоверно не различалась между группами, но частота наступления беременности в следующие 6 месяцев была достоверно выше в группе женщин, принимавших И-3-К: 53,0 против 26,7 % в группе принимавших КОК (Ю. А. Кадесникова с соавт., 2008).

В целом, способствуя нормализации баланса 2-ОН-эстрогена и 16 α -ОН-эстрогена, И-3-К оказывает разнообразное положительное влияние на состояние органов репродуктивной системы и улучшает фертильность.

Вирус-индуцированные опухоли

Особый интерес представляет влияние И-3-К на опухоли, возникновение которых связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Помимо снижения количества пролиферативного 16 α -ОН-эстрогена, И-3-К блокирует онкобелки Е6 и Е7, препятствуя пролиферации инфицированных ВПЧ клеток и делая их доступными для действия интерферона, а также индуцирует их апоптоз (Н. Г. Бердникова с соавт., 2010).

Одним из клинических проявлений инфицирования человека ВПЧ являются остроконечные кондиломы аногенитальной области. И-3-К продемонстрировал способность предотвращать рецидивы, прогрессирование и появление новых кондилом, а также способствовал более быстрой и полной элиминации ВПЧ из организма (Н. Г. Бердникова с соавт., 2010).

Развитие рецидивирующего респираторного папилломатоза (РРП) – доброкачественной опухоли дыхательных путей – также связано с инфицированием слизистой оболочки гортани папилломавирусом (М. Г. Галицкая, 2009). Было обнаружено, что инфицирование человека ВПЧ увеличивает 16 α -гидроксилирование эстрадиола, тем самым увеличивая количество 16 α -ОН-эстрогена. Эстрадиол и 16 α -ОН-эстрон стимулируют пролиферацию и здоровых, и инфицированных ВПЧ клеток слизистой, в то время как 2-ОН-эстрон оказывает антипролиферативный эффект. Одним из наиболее длительных клинических исследований по И-3-К было открытое наблюдение за 33 пациентами с РРП, которые в послеоперационном периоде начинали принимать И-3-К. Прием 200 мг И-3-К дважды в день на протяжении 4,8 года привел к положительному результату у 63 % взрослых пациентов. У 11 пациентов (33 %) отмечалась полная ремиссия, и им больше не требовалось оперативное лечение. Еще у 10 пациентов (30 %) наблюдалось уменьшение роста папиллом, им, соответственно, требовались более редкие операционные вмешательства. Если до приема И-3-К удалять папилломы приходилось в среднем каждые 3,0 месяца, то на фоне приема И-3-К

межоперационный интервал увеличился до 12,5 месяца. У 12 пациентов прием И-3-К не приводил к значимому уменьшению роста папиллом. Ухудшения состояния не было зарегистрировано ни в одном случае (С.А. Rosen, P.С. Bryson; 2004).

Схожие результаты были обнаружены у пациенток с гистологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазией вульвы высокой степени злокачественности. Тринадцать пациенток были разделены на две группы для приема 200 мг (n = 6) и 400 мг И-3-К в день (n = 7) в течение 6 месяцев. В обеих группах прием И-3-К способствовал увеличению соотношения 2-гидроксиэстрона и 16α-гидроксиэстрона в моче и облегчению симптомов — уменьшению боли и зуда, сокращению размеров и тяжести неоплазии на вульвоскопии без выраженного различия между группами. Однако результаты биопсии образований показали, что после 6-месячного приема И-3-К степень VIN оставалась прежней (R. Naik с соавт., 2006).

Проводились исследования по применению И-3-К у женщин с предраковым поражением шейки матки. В то время как при гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) I степени спонтанная регрессия может наблюдаться в 60–85% случаев, при II и III степени спонтанная регрессия маловероятна, а риск перерождения в инвазивный рак составляет 5–22% (С. Kietpeerakool, J. Srisomboon; 2009). Прием И-3-К в дозе 200 или 400 мг на протяжении 12 недель пациентками с гистологически подтвержденной CIN II–III приводил к полной регрессии неоплазии у 50 и 44% женщин соответственно. В группе плацебо случаев полной регрессии неоплазии не зафиксировано (М.С. Bell с соавт., 2000).

Заключение

Эпидемиологические и клинические исследования указывают на потенциальный антиканцерогенный эффект глюкозинолатов в целом и И-3-К, в частности. Глюкозинолаты содержатся в большом количестве растений семейства крестоцветных, однако их потребление в современном обществе незначительно и зачастую не позволяет удовлетворить физиологическую потребность в этом классе минорных веществ.

Для оптимизации рациона питания и повышения адаптационного потенциала могут использоваться биологически активные добавки к пище — источники отдельных глюкозинолатов (И-3-К, ДИМ и др.) Биологический эффект И-3-К является результатом действия множества одновременно действующих молекулярных механизмов, которые включают регуляцию метаболизма ксенобиотиков, процессов воспаления, апоптоза, клеточного цикла, ангиогенеза, метастазирования и эпигенетическое действие.

Вместе с тем в отдельных экспериментальных моделях был обнаружен проканцерогенный эффект больших доз И-3-К, что заставляет внимательнее относиться к выбору контингента для применения И-3-К. Большая часть исследований включала небольшие группы пациентов, а средняя продолжительность приема И-3-К составляла 3–6 месяцев. Необходимы дальнейшие длительные мультицентровые исследования, которые позволят точнее определить роль

И-3-К и его производных в защите организма от действия экзо- и эндогенных канцерогенов, оптимальные дозировки и продолжительность приема.

Публикация подготовлена при поддержке программы «Проект 5–100» Российского университета дружбы народов.

Список литературы

1. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».
2. Steinhilber A, Linseisen J. Dietary intake of individual glucosinolates in participants of the EPIC-Heidelberg cohort study. *Ann Nutr Metab.* 2009; 54 (2): 87–96.
3. Денисова Е.А., Королев А.А., Никитенко Е.И., Кирпиченкова Е.В., Фетисов П.Н., Козлов В.В., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка содержания индолов в рационе студентов медицинского университета // Вопросы питания. 2018. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-soderzhaniya-indolov-v-ratsione-studentov-meditsinskogo-universiteta>.
4. Elfoul L, Rabot S, Khelifa N, Quinsac A, Duguay A, Rimbault A. Formation of allyl isothiocyanate from sinigrin in the digestive tract of rats monoassociated with a human colonic strain of *Bacteroides thetaiotaomicron*. *FEMS Microbiol Lett.* 2001; 197 (1): 99–103.
5. Rungapamestry V, Duncan AJ, Fuller Z, Ratcliffe B. Effect of cooking brassica vegetables on the subsequent hydrolysis and metabolic fate of glucosinolates. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66 (1): 69–81.
6. Capuano E, Dekker M, Verkerk R, Oliviero T. Food as Pharma? The Case of Glucosinolates. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (19): 2697–2721.
7. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены решением комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299.
8. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gilkins DM, McCullough ML. Fruits and vegetables and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2007; 58 (1): 6–21.
9. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (1): 184–195.
10. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol.* 2012; 19 (2): 134–141.
11. Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol.* 2013; 31 (1): 127–133.
12. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013; 22 (3): 309–313.
13. Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol.* 2013; 24 (4): 1079–1087.
14. Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2013; 104 (8): 1067–1073.
15. Wu QJ, Xie L, Zheng W, et al. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013; 24 (7): 1918–1924.
16. Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e75732.
17. Han B, Li X, Yu T. Cruciferous vegetables consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 7.
18. Li LY, Luo Y, Lu MD, Xu XW, Lin HD, Zheng ZQ. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 44.
19. Xu C, Zeng XT, Liu TZ, et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (17): e759.
20. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res.* 2007; 55 (3): 224–236. DOI: 10.1016/j.phrs.2007.01.009.
21. Reed GA, Arneson DW, Putnam WC, et al. Single-dose and multiple-dose administration of indole-3-carbinol to women: Pharmacokinetics based on 3,3'-diindolylmethane. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2477–81.
22. Saw, C.L.-L.; Cintrón, M.; Wu, T.-Y.; Guo, Y.; Huang, Y.; Jeong, W.-S.; Kong, A.-N.T. Pharmacodynamics of dietary phytochemical indoles I3C and DIM: Induction of Nrf2-mediated phase II drug metabolizing and antioxidant genes and synergism with isothiocyanates. *Biopharm. Drug Dispos.* 2011; 32, 289–300.
23. Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. (2015). Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы. *Биомедицинская химия.* 61 (4), 427–439.
24. Przysupski D, Niemczura MJ, Górka A, et al. In Search of Panacea-Review of Recent Studies Concerning Nature-Derived Anticancer Agents. *Nutrients.* 2019; 11 (6): 1426. Published 2019 Jun 25. DOI: 10.3390/nu11061426.
25. Rogan EG. The natural chemopreventive compound indole-3-carbinol: state of the science. *In Vivo.* 2006; 20 (2): 221–228.
26. Maruthanila VL, Poomima J, Mirunalini S. Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel. *Adv Pharmacol Sci.* 2014; 2014: 832161. DOI: 10.1155/2014/832161.

27. Li Y.; VandenBoom T.G.; Wang Z.; Kong D.; Ali S.; Philip P.A.; Sarkar F.H. miR-146a Suppresses Invasion of Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res.* 2010, 70, 1486–1495.
28. Ashok B.T.; Chen Y.G.; Liu X.; Garikapaty V.P.S.; Sepowitz R.; Tschorn J.; Roy K.; Mittelman A.; Tiwari R.K. Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2002, 11 (Suppl. 2), S86–S93.
29. Melkamu T.; Zhang X.; Tan J.; Zeng Y.; Kassie F. Alteration of microRNA expression in vinyl carbamate-induced mouse lung tumors and modulation by the chemopreventive agent indole-3-carbinol. *Carcinogenesis* 2010, 31, 252–258.
30. Qi M, Anderson AE, Chen DZ, Sun S, Auburn KJ. Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer in vivo. *Mol Med.* 2005; 11 (1–12): 59–63. DOI: 10.2119/2006-00007.Auborn.
31. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, et al. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (8): 1953–1960. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0121.
32. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breemen RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes to an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilenin-o-quinone. *Chem Res Toxicol* 1999 12 (2): 204–213.
33. Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxysterone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J Natl Cancer Ins* 1992; 84: 634–8.
34. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59–66.
35. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89 (10): 718–723. DOI: 10.1093/jnci/89.10.718.
36. Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1997; 28–29: 111–116. DOI: 10.1002/(sici)1097-4644(1997)28/29+<111::aid-jcb12>3.0.co;2-k.
37. Kojima T.; Tanaka T.; Mori H. Chemoprevention of spontaneous endometrial cancer in female Donryu rats by dietary indole-3-carbinol. *Cancer Res.* 1994, 54, 1446–1449.
38. Lee B.M., Park K.-K. Beneficial and adverse effects of chemopreventive agents. *Mutation Research*, vol. 523–524, pp. 265–278, 2003.
39. Yoshida M, Katashima S, Ando J, et al. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (11): 2257–2264. DOI: 10.1093/carcin/bgh225.
40. Зулькарнаева Э.Т., Хакимова Р.Х., Лапан Е.И., Благодетелев И.А. Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2008. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/indol-3-karbinol-v-lechenii-dobrokachestvennyh-zabolevaniy-molochnoy-zhelezy> (дата обращения: 05.06.2020).
41. Филатов А.С., Усманова Т.Э. Профилактика послеоперационных рецидивов фиброаденом молочной железы // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016. Спецвыпуск. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-posleoperatsionnyh-retsidivov-fibroadenom-molochnoy-zhelezy>.
42. Трубникова А.И., Баратюк Н.Ю., Вознесенская Н.В., Албутова М.А. Использование индол-3-карбинола в комплексной прегравидарной подготовке женщин с гиперпластическими процессами репродуктивных органов и молочных желез // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2009. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-indol-3-karbinola-v-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovke-zhenschin-s-giperplasticheskimi-protsessami-reproduktivnyh>.
43. Кадесникова Ю.А., Петров И.А., Окорочков А.О., Тихоновская О.А., Петрова М.С. Роль препарата, содержащего индол-3-карбинол, в комплексном лечении кист яичников // *СМЖ*. 2008. № 4–1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-preparata-soderzhashego-indol-3-karbinol-v-kompleksnom-lechenii-kist-yaichnikov>.
44. Бердникова Н.Г., Фартух Д.А., Иванова В.Н., Сорокин В.Г. Новые клинико-фармакологические подходы к лечению эпидермальных проявлений папилломавирусной инфекции // *Биомедицина*. 2010. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-kliniko-farmakologicheskie-podhody-k-lecheniyu-epidermalnyh-proyavleniy-papillomavirusnoy-infektsii>.
45. Галицкая М.Г. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика // *ПФ*. 2009. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/retsiviruyushchiy-respiratornyy-papillomatоз-u-detey-etiologya-klinika-lechenie-i-profilaktika>.
46. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004; 18: 248–53.
47. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem M, Monaghan J. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 786–90.
48. Kietpeerakool C, Srisomboon J. Medical treatment of cervical intraepithelial neoplasia II, III: an update review. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14 (1): 37–42. DOI: 10.1007/s10147-008-0795-x.
49. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 123–9.

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Карушина Л.И., Пигарёва Ю.А., Пронина О.Е., Яценко Е.В., Магомедова Х.А. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Karushina L.I., Pigaryova Yu.A., Pronina O.E., Yatsenko E.V., Magomedova Kh.A. Indole-3-carbinol as potential factor in anti-carcinogenic protection: nutritionist's position. *Medical alphabet*. 2020 (16): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.



14-16 октября 2020

Администрация Волгоградской области,
Комитет здравоохранения Волгоградской области,
Волгоградский государственный медицинский университет,
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

XXXI специализированная межрегиональная выставка

МЕДИЦИНА и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

В рамках выставки специализированная экспозиция
ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

www.zarexpo.ru



Место проведения: Волгоград Арена
пр. В.И. Ленина, 76

Выставочный центр "Царицынская ярмарка"
Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: nastya@zarexpo.ru

Овариальный резерв у больных пограничными опухолями яичников после хирургического лечения

Н. А. Чугунова, акушер-гинеколог, директор¹

А. В. Покуль, д.м.н., онколог, акушер-гинеколог, зам. директора по науке¹, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института²

¹ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Ovarian reserve in patients with borderline ovarian tumors after surgical treatment

N. A. Chugunova, L. V. Pokul

Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; People's Friendship University of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Пограничные опухоли яичников часто диагностируют у женщин в возрасте до 40 лет (31,8%), что определяет необходимость оптимизации тактики ведения данной когорты больных с учетом возможности сохранения у них репродуктивной функции. Цель исследования. Оценка овариального резерва на основе комплексной сонографической диагностики овариального резерва у больных репродуктивного возраста пограничными опухолями яичников. Материалы и методы. В группу I (n = 103) вошли пациентки пограничными серозными эпителиальными опухолями яичников. Группа II (n = 95) была сформирована из женщин муцинозными эпителиальными опухолями яичников. Группа сравнения III (n = 189) включала пациенток с доброкачественными цистаденомами яичников. Ультразвуковое сканирование органов малого таза и цветное доплеровское картирование (ЦДК) осуществляли при помощи ультразвуковых сканеров Aloka 3500, Siemens G-60, работающих в масштабе реального времени и снабженных импульсным доплером с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 7,5 МГц. Результаты. Количество антральных фолликулов не зависит от объема яичника. Здоровая оставшаяся овариальная ткань яичника наиболее выражена в группах I и III, достоверно меньше представлена в группе II ($p \leq 0,0001$). Через 3 месяца после аднексэктомии овуляторная функция в интактном (здоровом) яичнике сохранена у 71% (n = 49) женщин из группы I; у 89% (n = 73) больных группы II и у 93% (n = 25) респондентов группы III, с преобладанием в группе II ($\Phi^* = 2,7$; $p \leq 0,0010$ и $\Phi^* = 1,6$; $p \leq 0,0500$). После консервативной операции функция оперированного (резецированного) яичника обнаружила овуляцию у 62% (n = 21) участниц группы I; 68% (n = 9) женщин группы II и 86% (n = 139) больных группы III. Через 6 месяцев в целом отмечен рост количества антральных яичников и числа овуляций с преобладанием овариального резерва в группе III ($p \leq 0,0010$ и $p \leq 0,0001$). Выводы. Комплексное УЗИ – достоверный и объективный метод, оценивающий особенности овуляторного резерва у больных с пограничными и доброкачественными опухолями яичника, позволяющий формировать прогноз репродуктивного здоровья женщины после различных видов хирургического лечения.

Ключевые слова: овуляторный резерв, количество антральных фолликулов, объем яичника, ультразвуковое исследование, пограничные опухоли яичников, доброкачественные цистаденомы.

Summary

Borderline ovarian tumors are often diagnosed in women under the age of 40 years (31.8%), which determines the need to optimize the management of this cohort of patients, taking into account the possibility of maintaining their reproductive function. Purpose of the study. Assessment of the ovarian reserve based on a comprehensive sonographic diagnosis of the ovarian reserve in patients of reproductive age with borderline ovarian tumors. Materials and methods. Group I (n = 103) included patients with borderline serous epithelial ovarian tumors. Group II (n = 95) was formed from women with mucinous epithelial ovarian tumors. Comparison group III (n = 189) included patients with benign ovarian cystadenomas. Ultrasound scanning of the pelvic organs and color Doppler mapping (DLC) were performed using Aloka 3500, Siemens G-60 ultrasound scanners operating in real time and equipped with a pulsed doppler using a 3.5 MHz convex sensor and a 7.5 MHz transvaginal sensor. Results. The number of antral follicles does not depend on the volume of the ovary. The healthy remaining ovarian tissue of the ovary is most pronounced in groups I and III, significantly less represented in group II ($p \leq 0,0001$). Three months after adnexectomy, ovulatory function in the intact (healthy) ovary was preserved in 71% (n = 49) of women from group I; in 89% (n = 73) of patients of group II and in 93% (n = 25) of respondents of group III, with a predominance in group II ($\Phi^* = 2,7$; $p \leq 0,0010$ and $\Phi^* = 1,6$; $p \leq 0,0500$). After a conservative operation, the function of the operated (resected) ovary detected ovulation in 62% (n = 21) of group I participants; 68% (n = 9) of women of group II and 86% (n = 139) of patients of group III. After 6 months, an increase in the number of antral ovaries and the number of ovulations with a predominance of ovarian reserve in group III ($p \leq 0,0010$ and $p \leq 0,0001$) was generally observed. Conclusions. Integrated ultrasound is a reliable and objective method that evaluates the features of the ovulatory reserve in patients with borderline and benign ovarian tumors, which makes it possible to formulate a prognosis of a woman's reproductive health after various types of surgical treatment.

Key words: ovulatory reserve, number of antral follicles, ovarian volume, ultrasound, borderline ovarian tumors, benign cystadenomas.

Введение

Пограничные опухоли яичника (ПОЯ) занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными эпителиальными опухолями яичника. ПОЯ имеют признаки злокачественности, но вместе с тем относительно благоприятное течение [1]. Часто пограничные опухоли яичников диагностируют у женщин в возрасте до 40 лет (31,8%), что определяет необходимость оптимизации тактики ведения данной когор-

ты больных с учетом возможности сохранения у них репродуктивной функции [2, 3]. С другой стороны, это заболевание следует лечить с осторожностью, поскольку ПОЯ могут как рецидивировать, так и перейти в этап злокачественной трансформации. К сожалению, данные о сохранении фертильности у женщин ПОЯ весьма скудны [1]. Имеются малочисленные исследования, посвященные сравнительному анализу репродуктивного

потенциала у больных с различными доброкачественными опухолями яичников [4, 5, 6, 7], при этом исследования, направленные на изучение репродуктивного здоровья у больных ПОЯ, вообще носят единичный характер [1].

Анализ морфофункционального состояния яичников формируется на диагностике овуляторной функции. Таким образом, актуальной становится разработка комплексного подхода к диагностике пограничных опухолей

яичника, позволяющего выбрать оптимальный метод лечения и последующего мониторинга больных.

Цель исследования: оценка овариального резерва на основе комплексной сонографической диагностики овариального резерва у больных репродуктивного возраста пограничными опухолями яичников.

В соответствии с целью и задачами работы с 2000 по 2019 год проведено комплексное проспективное исследование с объемом выборки 387 человек. Обследованы женщины репродуктивного возраста от 27 до 48 лет пограничными серозными и муцинозными эпителиальными опухолями яичников и доброкачественными цистаденомами после первичного хирургического лечения, проживающие на территории Российской Федерации. Хирургическое лечение ПОЯ и доброкачественных опухолей яичников проведено согласно клиническим рекомендациям по объему лечебных мероприятий с учетом стадии процесса в рамках конкретной нозологической формы, утвержденной Минздравом России [8, 9]. Пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия, соответствующего этическим принципам, предъявляемым Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 года, дополненной в 1975-м, 1983-м, 1989-м, 2000-м годах; основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ»; приказом Минздрава РФ № 266 от 19.07.2003; приказом Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006.

В исследовании использовалась сплошная выборка с распределением больных на три группы наблюдения. В группу I (n = 103) вошли пациентки пограничными серозными эпителиальными опухолями яичников. Группа II (n = 95) была сформирована из женщин муцинозными эпителиальными опухолями яичников. Группа III (сравнения) (n = 189) включала пациенток с доброкачественными цистаденомами яичников. Распределение больных по стадиям ПОЯ в целом

в обеих группах представилось следующим образом: I стадия определялась у 97,2% (n = 246) больных, из них стадии IA – у 84,2% (n = 213) и IB – у 13,0% (n = 33) больных, стадия IIА встречалась только у 2,8% (n = 7) больных; пациентов со стадиями заболелания IIB, III и IV не было. Все пациентки пожелали остаться в исследовании. Оперативное лечение проведено лапароскопическим доступом и путем чревосечения в виде первичной оптимальной циторедуктивной операции со срочным интраоперационным морфологическим исследованием, но в целом ограничивалось цистэктомией и (или) аднексэктомией, обязательной резекцией большого сальника, мультифокальной биопсией париетальной брюшины, взятием смывов из брюшной полости.

Критерии включения в исследование: больные пограничными опухолями яичников репродуктивного возраста после хирургического лечения без признаков прогрессирования заболевания; информированное согласие пациента.

Критерии исключения: больные пограничными опухолями яичников репродуктивного возраста после противоопухолевого лечения с признаками прогрессирования; висцеральные злокачественные заболевания; перименопаузальный возраст; участие пациенток в другом клиническом исследовании; отказ от участия в исследовании.

Материалы и методы исследования

Ультразвуковое сканирование органов малого таза и цветное доплеровское картирование (ЦДК) осуществляли при помощи ультразвуковых сканеров Aloka 3500, Semiens G-60, работающих в масштабе реального времени и снабженных импульсным доплером с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 7,5 МГц. Эхографическое исследование проведено на 5–7-й и 21-й дни МЦ. Проводили ультразвуковую биометрию, включающую измерение трех размеров матки и яичников. В послеоперационном периоде изучали морфофункциональное состояние яичников: показатели овариального запаса (объем яичника, коли-

чество антральных яичников [КАФ]) и фолликулогенез через 3 и 12 месяцев в оперированной и интактной гонадах. КАФ просчитывался как 5 единиц и более в яичнике; объем яичника (V) рассчитан по упрощенной формуле эллипса как произведение длины (L), толщины (Т) и высоты (W) яичника, умноженное на 0,532: $V = W \cdot L \cdot T \cdot 0,532$. В итоге овариальный резерв (ОР) считали нормальным при объеме яичника более 8 см³, КАФ – более 5 единиц в каждом яичнике.

Статистическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional 5.25.

Результаты исследования

На этапе включения в исследование всем больным проводили оценку состояния яичниковой ткани. Учитывались не только вид и структура опухолевидного образования, но и объем оставшейся здоровой ткани на пораженном яичнике, наличие в нем антральных фолликулов. Также оценивался контралатеральный яичник по тем же ультразвуковым характеристикам.

На эхограммах больных I группы серозными пограничными опухолями яичников и у больных с доброкачественными цистаденомами (группа III) преобладали минимальные и средние размеры опухоли от 3 до 5 см, тогда как достоверно большее число женщин с размером придаткового образования от 5 до 7 см отмечено в среде больных II группы муцинозными пограничными опухолями ($p \leq 0,0010$). Комплексная ультразвуковая оценка на предоперационном этапе показала, что объем оставшейся здоровой овариальной ткани был наиболее сохранен в группах I и III и достоверно менее представлен в группе II ($p \leq 0,0001$) (табл. 1). Антральные фолликулы достоверно чаще лоцировались в виде правильных округлых включений у пациенток с доброкачественными цистаденомами, чем в группах ПОЯ (группы I и II) ($p \leq 0,0001$). Нужно отметить, что различия в представленности количества антральных фолликулов (КАФ) затронули и группы больных ПОЯ. В частности, очевидное их превалирование отмечено в группе

I над группой II ($p \leq 0,0001$). Однако коррелятивной зависимости V (см^3) яичника с числом КАФ в оставшейся здоровой ткани обнаружено не было.

Для более полноценной характеристики овulatoryного резерва нами проведена оценка и контралатерального здорового яичника. Результаты показаны в табл. 2.

Объем яичника и КАФ в контралатеральном яичнике в целом соответствовали варианту нормы (объем яичника более 8 см^3 и КАФ более 5 единиц в каждом яичнике). Однако сравнительный анализ медианных величин между группами определил преимущество в объемной представленности яичника в группе пациентов серозными пограничными опухолями яичников (группа I) ($p \leq 0,0010$ и $p \leq 0,0020$), при этом по числу антральных фолликулов показатель лидировал в группе II пограничными муцинозными опухолями ($p \leq 0,0001$). Данный феномен не подкреплялся коррелятивной зависимостью КАФ от объема яичника.

После проведенного оперативного лечения описательная характеристика основывалась на раздельной оценке резецированного яичника у больных после консервативных операций и оставшегося здорового, не затронутого опухолью яичника, у больных после аднексэктомии.

Через 3 месяца после хирургического лечения овulatoryная функция в интактном (здоровом) яичнике сохранена у 71 % ($n = 49$) исследуемых из группы I; у 89 % ($n = 73$) женщин, составивших группу II, и у 93 % ($n = 25$) респондентов группы III с преобладанием в группе II ($\phi^* = 2,7$, $p \leq 0,0010$ и $\phi^* = 1,6$, $p \leq 0,0500$). Эхографическая картина соответствовала мультифолликулярной реакции. Наименьшая объемная доля яичника была отнесена к III группе больных по сравнению с группами ПОЯ ($p \leq 0,0001$). При этом объем здорового яичника у пациенток группы муцинозными ПОЯ (группа II) был также достоверно меньше, чем в среде женщин серозными ПОЯ (группа I) ($p \leq 0,0020$). Несмотря на максимальный объем яичника у пациентов группы I, число антральных фолликулов, напротив, было снижено по сравнению с группами III и II ($p \leq 0,0001$) (табл. 3).

Таблица 1
Ультразвуковые критерии овulatoryного резерва в оставшейся здоровой ткани яичника в группах больных до хирургического лечения

Группа	V, см^3		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$
I ($n = 103$)	5,5 (4,6–6,9)**	5,7 $\pm 1,3$	3,04 (2,6–3,4)*,•	3,0 $\pm 0,5$
II ($n = 95$)	3,2 (2,0–4,4)*,•	3,2 $\pm 1,3$	1,6 (1,2–1,8)**,*	1,5 $\pm 0,4$
III ($n = 189$)	5,7 (4,3–7,0)*	5,6 $\pm 1,6$	4,0 (3,5–4,7)*,•	4,1 $\pm 0,4$

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп II и III $U = 10,1$, $p \leq 0,0001$; ** – в сравнениях V групп I и II $U = 10,0$, $p \leq 0,0001$; • – в сравнениях КАФ групп I и III $U = 11,3$, $p \leq 0,0001$; * – в сравнениях КАФ групп II и III $U = 13,7$, $p \leq 0,0001$; • – в сравнениях КАФ групп I и II $U = 12,1$, $p \leq 0,0001$.

Таблица 2
Ультразвуковые критерии овulatoryного резерва контралатерального здорового яичника в группах больных до хирургического лечения

Группа	V, см^3		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$
I ($n = 103$)	12,1 (10,3–13,2)*,•	12,0 $\pm 1,7$	5,7 (5,0–6,7)*,•	5,9 $\pm 1,1$
II ($n = 95$)	11,0 (9,4–12,6)**	11,0 $\pm 1,8$	9,8 (7,7–12,2)**,*	10,0 $\pm 2,7$
III ($n = 189$)	11,0 (9,5–12,5)*	11,0 $\pm 1,8$	8,1 (6,6–9,6)*,•	8,1 $\pm 1,8$

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп I и III $U = 3,9$, $p \leq 0,0010$; ** – в сравнениях V групп I и II $U = 3,3$, $p \leq 0,0020$; • – в сравнениях КАФ групп I и III $U = 9,3$, $p \leq 0,0001$; * – в сравнениях КАФ групп II и III $U = 5,6$, $p \leq 0,0001$; • – в сравнениях КАФ групп I и II $U = 11,1$, $p \leq 0,0001$.

Таблица 3
Ультразвуковые критерии овulatoryного резерва оставшегося здорового яичника в группах больных после аднексэктомии через 3 месяца

Группа	V, см^3		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср $\pm \sigma$
I ($n = 69$)	19,0 (18,4–19,6)*,•	19,0 $\pm 0,6$	5,7 (2,9–7,4)*,•	5,3 $\pm 2,4$
II ($n = 82$)	17,8 (16,7–18,9)**,*	18,0 $\pm 1,4$	8,2 (6,9–10,0)**	8,5 $\pm 1,9$
III ($n = 27$)	17,0 (15,9–17,4)*,•	17,0 $\pm 0,9$	7,8 (7,6–8,7)*	8,1 $\pm 0,8$

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп I и III $U = 7,5$, $p \leq 0,0001$; ** – в сравнениях V групп II и III $U = 3,3$, $p \leq 0,0020$; • – в сравнениях V групп I и II $U = 5,0$, $p \leq 0,002$; * – в сравнениях КАФ групп I и III $U = 5,6$, $p \leq 0,0001$; • – в сравнениях КАФ групп I и II $U = 6,8$, $p \leq 0,0001$.

При сонографическом анализе функции оперированного (резецированного) яичника через 3 месяца наличие доминантного фолликула обнаружено у 62 % ($n = 21$) больных группы I; у 68 % ($n = 9$) исследуемых группы II и у 86 % ($n = 139$) респондентов группы III, однако в каждой из групп отмечены пациенты с персистенцией фолликула. Так, в группе I частота персистенции определена у 15,0 % ($n = 5$) пациенток, в группе II – у 15,4 % ($n = 2$), в группе III – у 5,6 % ($n = 9$) респондентов. Отмечалось запоздалое формирование преовulatoryного фолликула: величина достигала 17–18 мм к 16-му дню цикла, и овуляция проходила на 18–21-й день менструального цикла. У остальных больных ультразвуковой мониторинг выявил округлые эхонегативные включения диаметром 12–15 мм, что в дальнейшем показало отсутствие овуляции.

Сравнительная оценка овulatoryного резерва резецированного яичника через 3 месяца представлена в табл. 4.

Увеличение яичниковой ткани в большей степени определялось в группах I и III (во всех сравнениях с группой II $p \leq 0,0001$). Медианные показатели в среде больных с ПОЯ демонстрировали достоверно более высокие объемы яичника в группе серозными ПОЯ (группа I), чем в группе муцинозными ПОЯ (группа II) ($p \leq 0,0001$). Однако необходимо отметить, что функциональное, клинически не значимое увеличение объема яичника, затронувшее и группу пациентов II (исходно Me = 3,2 [2,0–4,4]), не отразилось на числе антральных фолликулов. Их представленность была достоверно меньше, чем в группах I и III ($p \leq 0,0010$ и $p \leq 0,0001$) (табл. 3, 4). Лучшая сохранность фолликулярного аппарата

Таблица 4
Ультразвуковые критерии овариального резерва резецированного яичника
в группах больных через 3 месяца

Группа	V, см ³		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ
I (n = 34)	8,7 (8,4–9,0)*	8,7 ± 0,4	4,6 (3,9–5,2)*,•	4,6 ± 0,7
II (n = 13)	5,0 (4,2–6,6)*,•	5,4 ± 2,5	2,8 (2,6–2,9)*,•	2,7 ± 0,2
III (n = 162)	8,6 (6,1–10,4)**	8,5 ± 2,6	5,0 (4,2–5,8)*,•	5,0 ± 0,9

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп I и II U = 5,2, p ≤ 0,0001; ** – в сравнениях V групп II и III U = 4,0, p ≤ 0,0001; • – в сравнениях КАФ групп I и III U = 2,5, p ≤ 0,0010; ** – в сравнениях КАФ групп II и III U = 5,9, p ≤ 0,0001; • – в сравнениях КАФ групп I и II U = 5,2, p ≤ 0,0001.

Таблица 5
Ультразвуковые критерии овариального резерва оставшегося здорового яичника
в группах больных после аднексэктомии через 6 месяцев

Группа	V, см ³		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ
I (n = 69)	6,7 (5,4–8,0)**	6,6 ± 1,4	3,7 (2,8–4,3)*,•	3,6 ± 0,9
II (n = 82)	8,1 (6,6–9,5)*,•	8,2 ± 1,7	6,6 (5,7–7,8)**	6,8 ± 1,2
III (n = 27)	6,8 (5,9–8,1)*	7,1 ± 1,8	6,4 (4,9–7,2)*	6,0 ± 2,1

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп II и III U = 2,7, p ≤ 0,0050; ** – в сравнениях V групп I и II U = 5,1, p ≤ 0,0010; • – в сравнениях КАФ групп I и III U = 5,0, p ≤ 0,0010; ** – в сравнениях КАФ групп I и II U = 10,6, p ≤ 0,0001.

Таблица 6
Ультразвуковые критерии овариального резерва резецированного яичника
в группах больных через 6 месяцев

Группа	V, см ³		КАФ	
	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ	Me (Q1–25% – Q2–75%)	Мср ± σ
I (n = 34)	5,0 (3,7–6,0)*	4,9 ± 1,5	2,6 (1,4–3,1)*	2,5 ± 1,2
II (n = 13)	4,0 (3,7–5,0)**	4,3 ± 0,7	2,1 (1,8–2,6)**	2,1 ± 0,7
III (n = 162)	5,4 (4,2–7,0)*,•	5,5 ± 1,5	3,3 (2,1–4,6)*,•	3,4 ± 1,5

Примечание. Достоверность различий U-критерия Манна-Уитни-Уилкоксона: * – в сравнениях V групп I и III U = 2,1, p ≤ 0,0300; ** – в сравнениях V групп II и III U = 2,7, p ≤ 0,0070; • – в сравнениях КАФ групп I и III U = 3,0, p ≤ 0,0020; ** – в сравнениях КАФ групп II и III U = 2,9, p ≤ 0,0030.

наблюдалась у больных с доброкачественными цистаденомами (группа III). При этом нами также не найдено коррелятивной зависимости объема яичника с числом КАФ через 3 месяца после хирургического лечения.

Через 6 месяцев после оперативного лечения сонографический контроль контралатерального (здорового) яичника выделил ряд особенностей при сопоставлении с эхограммами первоначального скрининга (табл. 5).

Отмечено повышение частоты овulatoryных циклов в группах в сравнении с аналогичными показателями через 3 месяца. Так, в группе I число больных с овуляцией увеличилось до 91,3 % (n = 63); в группе II – до 96,3 % (n = 79); в группе III осталось неизменным – 92,6 % (n = 25). Уменьшился объем яичника в группах больных I и III групп (p ≤ 0,0050 и p ≤ 0,0010). При этом, оценив ультразвуковые характеристики между

больными ПОЯ, нами резюмировано статистически значимое снижение объема яичника в группе I серозными пограничными опухолями яичников по сравнению с группой II муцинозными пограничными опухолями яичников (p ≤ 0,0010), тогда как активность фолликулогенеза нагляднее продемонстрирована в группах II и III, чем в группе I (p ≤ 0,0001 и p ≤ 0,0010) (табл. 5).

Ультразвуковой контроль спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства показал улучшение показателей овариального запаса в скомпрометированной гонаде, что выражалось в стабилизации объема яичника при сопоставлении с результатами первоначального исследования и роста частоты овуляции. Доминантный и позже проовулировавший фолликул определялся в группе I у 85,3 % (n = 29); в группе II – у 100 % (n = 13); в группе

III – у 93,0 % (n = 151) респондентов. Несмотря на улучшение функциональной активности гонад у 45,5 % (n = 81) больных, в целом во всех группах овуляция отмечена на 18–21-й день цикла. У 5 пациенток группы I и 11 пациенток группы III величина преовуляторных фолликулов к 16–18-му дню не превышала 16–17 мм, перифолликулярный кровоток был снижен, в дальнейшем наблюдалась персистенция фолликула.

Статистическая характеристика ультразвуковых параметров резецированного яичника в группах больных через 6 месяцев представлена в табл. 6.

Качественная характеристика овариального резерва через 6 месяцев после энуклеации опухоли (резекции) яичника демонстрировала достоверно меньший объем яичника у респондентов группы муцинозными пограничными опухолями яичников (группа II) в сравнении с группой больных с доброкачественными цистаденомами (группа III) (p ≤ 0,0070), тогда как в сравнении с группой больных серозными пограничными опухолями яичников (группа I) данные различия находились на уровне тенденции (U = 1,3). При этом сравнительный анализ медианных показателей между группами I и III также определил статистически значимые различия в объеме яичника (p ≤ 0,0300), свидетельствующие о меньшем его объеме у представительниц группы I (табл. 6). Количество антральных фолликулов визуализировано достоверно больше в группе доброкачественных цистаденом (группа III), чем в группах с ПОЯ (группы I и II) (p ≤ 0,0020 и p ≤ 0,0030).

Обсуждение

Ультразвуковое исследование на сегодняшний день – это не только скрининговое исследование, но и наиболее оправданный метод оценки состояния репродуктивной системы женщины. Усовершенствованная ультразвуковая трансвагинальная диагностика позволяет получать трехмерные изображения яичниковой ткани, изучать параметры овариального резерва – оценивать объем яичника и количество антральных фолликулов [10, 11]. Сравнив характер и объем сохранившейся здоровой ткани на стороне поражения со здоровой тканью контра-

латерального яичника до операции, отмечено, что объем сохранившейся гонады был в 2,2–3,4 раза меньше в среде больных ПОЯ (группы I и II).

Особенно наглядно такой дисбаланс выделялся в группе пациентов муцинозными пограничными опухолями яичников (группа II). А вот у больных с доброкачественными цистаденомами (группа III) объем здоровой ткани был меньше размеров контралатерального яичника только в 1,9 раза. Однако также показано, что в группе серозными пограничными опухолями яичников (группа I) значительно представлена здоровая ткань гонады в сравнении с группой муцинозными пограничными опухолями яичников (группа II) ($p \leq 0,0001$). Качественная и количественная оценки числа антральных фолликулов (КАФ) фиксировали их лучшую сохранность в группе III ($p \leq 0,0001$), а в среде больных ПОЯ – в группе I ($p \leq 0,0001$).

Через 3 месяца после хирургического пособия у 37,9% ($n = 147$) больных после аднексэктомии в оставшемся яичнике обнаружены признаки овуляции. Объемная доля гонады компенсаторно увеличилась в 1,5–1,6 раза во всех группах с наименьшим проявлением в группе III ($p \leq 0,0001$). Важная отличительная особенность функционирования контралатерального здорового яичника у больных после аднексэктомии выделена в группе I серозными ПОЯ: при наибольшем увеличении объемной доли яичника число антральных фолликулов, напротив, было минимальным ($p \leq 0,0001$). Увеличение объемной доли яичника в здоровой гонаде рассматривается как адаптационный механизм в условиях патологической нагрузки. При этом данная компенсаторная реакция является функциональным состоянием, не являясь стабильным во временном аспекте явлением [12].

Ультразвуковые критерии оперированного яичника спустя 3 месяца после операции демонстрировали сохраненную овуляторную активность у 38,0% ($n = 148$) больных, что сопоставимо с функциональным состоянием здорового яичника в группах после аднексэктомии. Увеличение объема

яичниковой ткани возросло в 1,5 раза по сравнению с показателями до операции у всех больных, с наибольшей представленностью у больных серозными ПОЯ (группа I) и с доброкачественными цистаденомами (группа III) ($p \leq 0,0001$). Максимальная сохранность КАФ отмечалась у больных группы III. Отмеченное увеличение объема резецированного яичника обусловлено физиологической реакцией на травму, приводящей к реорганизации интраовариальной архитектоники [5, 13].

Через 6 месяцев после удаления придатков матки в оставшемся яичнике во всех группах отмечено повышение частоты овуляторных циклов в сравнении с аналогичными показателями через 3 месяца, что соответствовало 43,2% ($n = 167$). А также диагностировалась активная редукция объема яичника в 1,4–1,8 раза. Максимальное уменьшение объема яичника продемонстрировано в группах I и III больных ($p \leq 0,0050$ и $p \leq 0,0010$), при этом фолликулогенез больше сохранялся в группах II и III ($p \leq 0,0000$ и $p \leq 0,0010$).

Ультразвуковой мониторинг яичникового аппарата резецированной гонады через 6 месяцев показал восстановление циклов овуляции, уменьшение объема яичника в 1,6–1,7 раза во всех группах по сравнению с осмотрами через 3 месяца, с особой выраженностью в среде больных ПОЯ. Уникальной дистинктивностью отмечено уменьшение КАФ во всех группах, но с достоверно лучшей сохранностью фолликулярного пула в группе больных III с доброкачественными цистаденомами, чем в группах ПОЯ ($p \leq 0,0020$ и $p \leq 0,0030$). Качественные параметры фолликулов определялись в виде жидкостных включений правильной округлой формы, расположенных диффузно как в центральной части, так и по периферии ткани яичника, что, по нашему мнению, можно объяснить снижением интраовариального кровотока и спадом отека в оперированном яичнике.

Оценив характер овариального резерва на основе ультразвуковых параметров, мы пришли к заключению, что одним из значимых критериев и соответственно прогностическим

фактором реализации репродуктивной функции является количество и диаметр первичных фолликулов, а не объем яичниковой ткани, что не противоречит результатам множества публикаций [14, 11].

Таким образом, комплексное УЗИ – достоверный объективный метод, оценивающий особенности овуляторного резерва у больных с пограничными и доброкачественными опухолями яичника, позволяющий формировать прогноз репродуктивного здоровья женщины после различных видов хирургического лечения.

Список литературы

1. Mangili G., Somigliana E., Giorgione V., et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours // *Cancer Treatment Reviews* Volume 2016; 49: 13–24.
2. du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors // *Annals of Oncology*. 2016; Vol. (Suppl. 1): i20–i22.
3. Harter P., Gershenson D., Lhomme C., Lecuru F., Ledermann J., Provencher D. M. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (Borderline Ovarian Tumors) // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2014; Vol. 24: 5–8.
4. Духин А.О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2005. – 19 с.
5. Кавтеладзе Е.В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. М., 2014. – 214 с.
6. Bath L.E., et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound // *Hum Reprod*. 2003; Vol. 18, N11: 2368–2374.
7. Chun S., Cho H.J., Ji Y.I. Comparison of early post-operative decline of serum anti-Müllerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis // *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. 2016; Vol. 55, N5: 641–645.
8. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Максимов С.Я., Новикова Е.Г., Тюлядин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018 (том 8). С. 171–177.
9. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичника с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2018. – 51 с.
10. Делидов В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Патология полости матки и эндометрия. – М.: БИНОМ, 2016. – 160 с.
11. Хамзин И.З. Органосохраняющие операции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Состояние овариального резерва при использовании современных методов гемостаза: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – М., 2018. – 188 с.
12. Сафронова Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на яичниках: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – М., 2011. – 130 с.
13. Chang H.J., Han S.H., Lee J.R., et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels // *Fertil. Steril*. 2010; Vol. 94, N1: 343–349.
14. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило А.Ф., Рабаданова А.К. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – № 5. – С. 52–56.

Период менопаузального перехода: риски и их профилактика

А. В. Ткаченко, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой акушерства и гинекологии
Н. И. Свиридова, д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии

Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО
 «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Menopausal transition: risks and their prevention

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Период менопаузального перехода с 40–45 лет и до менопаузы – ответственный период жизни женщины, в котором на фоне нарастающего эстрогенодефицита, кроме появления вазомоторных, психологических, урогенитальных симптомов, возникают осложнения и обострения накопившихся экстрагенитальных заболеваний. Утеря закономерного баланса половых гормонов приводит к гиперпластическим процессам в гормонозависимых тканях, что приводит к онкологическим рискам. В решении этой задачи важнейшую роль может сыграть менопаузальная гормонотерапия (МГТ), но это станет возможным, если при выборе препаратов для МГТ предпочтение будет отдаваться наиболее безопасным лекарственным формам, обеспечивающим весь спектр компенсаторных реакций, включая профилактику драматических ситуаций этого возраста.

Ключевые слова: перименопауза, МГТ, дидрогестерон, эстрадиол, дидрогестерон.

Summary

The period of the menopausal transition from 40–45 years to menopause – is the crucial period of a woman's life, in which, against the background of increasing estrogen deficiency, in addition to the appearance of vasomotor, psychological, and urogenital symptoms, complications and exacerbations of accumulated extragenital diseases occur. The loss of the natural balance of sex hormones leads to hyperplastic processes in hormone-dependent tissues, which leads to cancer risks. In solving this problem, menopausal hormone therapy (MHT) can play a crucial role, but this will become possible if, when choosing drugs for MHT, preference will be given to the safest dosage forms that provide the whole spectrum of compensatory reactions, including the prevention of dramatic situations of this age.

Key words: perimenopause, MHT, dydrogesterone, estradiol, dydrogesterone.

Современные достижения медицины и социальные условия в последние годы целенаправленно обеспечивают увеличение продолжительности жизни. Данные экспертов ВОЗ свидетельствуют о том, что к 2025 году почти половина женского населения Земли будет старше 45 (около 46%) лет [1–2]. Обозначенный возрастной рубеж является переломным периодом в жизни женщины, который для многих становится драматичным, изменяющим полностью качество жизни, так как благодаря нарастающему эстрогенному дефициту этот переходный период ассоциирован не только с изменениями репродуктивного здоровья, но и с осложнением и усугублением течения имеющихся экстрагенитальных заболеваний и провоцирует появление новых.

При этом до сих пор недостаточно внимания уделяется значительному снижению качества жизни (quality of life, QoL) женщин в переходном периоде и ранней постменопаузе, несмотря на многостороннее изучение этого вопроса в исследованиях [3–6].

Вопрос снижения качества жизни особенно актуален для работающих женщин вследствие негативного влияния менопаузальных симптомов на продуктивность и экономическую рентабельность труда. В крупном популяционном исследовании финские ученые, изучавшие различные аспекты качества жизни у работающих женщин переходного возраста, пришли к заключению, что более высокий социально-экономический статус, здоровый образ жизни необходимы для высокого QoL женщин в пременопаузе. В этой связи своевременно назначенная МГТ может разрешить это противоречие, ведь она признана самым эффективным методом лечения наиболее распространенных менопаузальных симптомов (50–82%) [7] и убедительно продемонстрировала не только свою эффективность, но и экономическую рентабельность.

Как пройти через жизнь, не пересекая границ основных хронических болезней старения и снижения познавательных функций?

Как сохранить социальную активность, трудоспособность женщины в пери- и постменопаузе?

В нынешней демографической ситуации при увеличении пенсионного возраста, продолжительности жизни этот вопрос приобретает важное значение не только для женщин, но и для всего человечества.

Сегодня мы живем дольше, работаем больше и уходим на пенсию в более позднем возрасте. Успешность на работе требует больше рабочих часов, более коротких перерывов на отдых. Именно поэтому сегодня первоочередная задача медицины – помочь женщине справиться с проблемами переходного периода, предупредить отдаленные патологические состояния, сопутствующие менопаузе.

Как сказано выше, в решении этой задачи важнейшую роль может сыграть менопаузальная гормонотерапия. В данной ситуации это станет возможно, если при выборе препаратов для МГТ предпочтение будет отдаваться наиболее безопасным лекарственным формам, обеспечи-

вающим весь спектр компенсаторных реакций, включая защиту головного мозга от старения.

Период менопаузального перехода (ПМП) может варьировать, но в среднем он начинается с 40–45 лет и характеризуется снижением гормональной функции яичников, что клинически проявляется чередованием регулярных менструаций, олигоменореи и периодически возникающими аномальными маточными кровотечениями. Заканчивается переходный период прекращением менструаций. Менопауза – это последняя менструация в жизни женщины. Клинические проявления переходного периода представляют собой лишь вершину айсберга, а в основе этого состояния лежат часто повторяющиеся ановуляторные циклы с выраженным дефицитом прогестерона. ПМП характеризуется поочередным снижением стероидогенеза всех половых гормонов, но первым снижается прогестерон. И в ранней фазе ПМП возникает состояние относительной или абсолютной гиперэстрогении, что приводит к повышению вероятности развития гиперпластических процессов эндометрия и заболеваний молочных желез при еще сохраняющемся нормальном уровне эстрогенов.

Перименопауза как период онкологического риска

Примерно у 14% женщин хроническая ановуляция в перименопаузе приводит к раку эндометрия или возникновению его предшественника – гиперплазии эндометрия с атипией. Гиперплазия эндометрия с атипией в 30% случаев прогрессирует в рак, а у 42,6% женщин с этой патологией обнаруживается ранее не диагностированная сопутствующая аденокарцинома эндометрия [8, 9]. В связи с этим доктрина «перименопауза – период онкологического риска» приобретает значимый смысл.

Согласно последним рекомендациям Международного общества по менопаузе, «в настоящее время недостаточно данных клинических исследований адекватной статистической мощности для точной оценки возможного различия частоты развития рака молочной железы при использовании разных ти-

пов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и применения андрогенов». Доступные в настоящее время данные не позволяют четко говорить о различиях риска при применении перорального или трансдермального эстрадиола. В нескольких когортных или «случай – контроль» исследованиях были получены данные, что применение микронизированного прогестерона или дидрогестерона может быть связано с более низким риском этого заболевания [4, 10].

В ранний переходный период при еще отсутствии симптомов дефицита эстрогенов с целью регуляции менструального цикла, профилактики гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях возможно применение пероральной монотерапии гестагенами, особенно у женщин, не нуждающихся в контрацепции либо применяющих негормональные способы контрацепции (барьерные, спермициды и другие). Учитывая, что в данный период у большинства женщин нарастают метаболические расстройства, предпочтительно назначение дидрогестерона, обладающего метаболически нейтральными свойствами. Дидрогестерон наряду с прогестероном – предпочтительные гестагены согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе (IMS) [11] и Европейского общества по андро- и менопаузе (EMAS) [12, 13], при этом дидрогестерон имеет большую и более стабильную биодоступность при пероральном приеме при высоком профиле безопасности и переносимости, благодаря чему подходит для длительного применения в переходный менопаузальный период [10, 14]. Именно благодаря высокой биодоступности и предсказуемости эффекта применение дидрогестерона в составе МГТ не повышает риск развития гиперпластических процессов и рака эндометрия в отличие от микронизированного прогестерона, данные по которому противоречивы [15].

Метаболические проблемы

В репродуктивном периоде протективное воздействие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и метаболизм обеспечивает молодым женщинам отсутствие сердеч-

но-сосудистых катастроф. В менопаузальном переходе последующее истощение фолликулярного резерва приводит к эстрогендефицитным клиническим проявлениям – вазомоторным, психологическим, метаболическим, урогенитальным симптомам. Из-за дефицита эстрогенов страдает регенерация и тормозятся процессы восстановления в костной ткани, эндотелии и стенках сосудов, ЦНС. Гормональный дисбаланс эстрогенов и андрогенов, приводящий к относительной гиперандрогении, способствует возникновению метаболических нарушений, в первую очередь приводящих к накоплению жировой массы, в особенности висцерального жира, что ведет к увеличению образования провоспалительных цитокинов и реактивных молекул кислорода, уровня свободных жирных кислот в кровотоке, что в комплексе способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) [16]. С другой стороны, биодоступность андрогенов выше на фоне снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в ПМП. Кроме того, у женщин в перименопаузе происходит уменьшение мышечной массы и значительное сокращение энергетических расходов, что еще больше повышает ИР и риск развития сахарного диабета второго типа. ИР лежит в основе патогенеза метаболического синдрома (МС), который характеризуется абдоминальным ожирением, нарушением метаболизма глюкозы, артериальной гипертензией и дислипидемией. Распространенность МС в постменопаузе резко увеличивается и колеблется в диапазоне 30–70% по сравнению с 14–45% у женщин репродуктивного возраста [16, 13].

Результаты исследования Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) показали, что снижение концентрации эстрадиола (Е2) коррелировало с повышением риска СД второго типа в переходном периоде на 47%. Важность роли дефицита эстрогенов подтверждают результаты исследования женщин после овариэктомии, показавшие увеличение риска СД второго типа на 57% по сравнению с женщинами, которые не подвергались такой операции.

МГТ оказывает благоприятный эффект на различные метаболические параметры: снижение накопления абдоминального жира; усиление окисления липидов; повышение расхода энергии и улучшение чувствительности к инсулину благодаря прямому влиянию эстрогенов на эстрогеновые рецепторы в печени, мышцах и жировой ткани. Метаанализ 107 исследований показал, что МГТ снижала резистентность к инсулину на 13 % и число новых случаев СД второго типа – на 30 %.

Несмотря на общеизвестные благоприятные метаболические эффекты эстрогенов, частота использования МГТ среди женщин с СД второго типа примерно на 50 % ниже, чем в популяции в целом. Ранее наличие СД второго типа приравнивалось по своему значению к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [11], что до сих пор удерживает некоторых клиницистов от назначения МГТ таким пациентам. По мнению экспертов ЕМАС, женщины с СД второго типа могут быть хорошими кандидатами для назначения МГТ после тщательной оценки имеющихся у них факторов риска ССЗ [13, 16–19]. Однако при выборе МГТ у женщин с СД второго типа надо соблюсти два условия, касающиеся эстрогенного (путь введения) и прогестагенного (тип прогестагена) компонентов.

У женщин в пери- и ранней постменопаузе с СД второго типа и низким риском ССЗ предпочтение следует отдавать пероральным эстрогенам. В отличие от трансдермальных эстрогенов, оказывающих минимальный эффект на углеводный обмен, пероральные эстрогены усиливают секрецию инсулина поджелудочной железой и его выделение, производят более благоприятное влияние на ИР и подавление образования глюкозы в печени. Поэтому непременным условием является использование прогестагена с минимальными эффектами на метаболизм глюкозы, например прогестерона или дидрогестерона [17, 18].

В новых международных рекомендациях 2018 года по менопаузе и сахарному диабету четко констатируется: МГТ имеет положительный эффект на гликемический профиль

как у женщин без СД, так и с СД второго типа; своевременно начатая МГТ может отложить развитие СД; предпочтительна пероральная МГТ, кроме абсолютных противопоказаний; при наличии высокого риска тромбозов можно попробовать использовать трансдермальные формы МГТ; из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ предпочтительны прогестерон и дидрогестерон [13].

Менопаузальный переход – скрытая угроза формирования сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета второго типа и метаболических нарушений

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе. Под сердечно-сосудистыми событиями (cardiovascular events) в настоящее время понимают любое коронарное или цереброваскулярное событие – инсульт, острую ишемию миокарда, венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) или острый тромбоз периферических артерий. Именно поэтому в случаях, когда у женщин после естественной или хирургической менопаузы возникает дефицит половых гормонов, приводящий к ослаблению функции эндотелия, становится актуальным восстановление их содержания посредством менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [19, 20].

Рекомендации Международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS) 2016 года однозначно указывают на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний благодаря положительному влиянию МГТ на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы [11]. Эстрогены благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и миокарда положительно влияют на функцию эндотелия, снижая уровни молекул адгезии как сосудистых, так и воспалительных клеток [11], что в целом тормозит развитие атеросклероза. Эстрогены могут оказывать благоприятное локальное и системное воздействие, обусловленное рецептор-опосредованными эффектами, пу-

тем взаимодействия с α - и β -эстрогеновыми рецепторами, обнаруженными в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах.

Большинство проведенных исследований посвящены влиянию МГТ на развитие ИБС как наиболее значимого проявления атеросклероза. Существуют четкие и надежные доказательства того, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в менопаузальном переходе. Рандомизированное исследование датских ученых, длившееся 10 лет, показало снижение смертности и количества случаев инфаркта миокарда примерно на 50 % при раннем начале МГТ [21]. Но, как и в случае с сахарным диабетом, преимущество в отношении благоприятного влияния на сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска отмечается именно у пероральной терапии, что связано с супрафизиологическими концентрациями в печени и, как результат, положительным влиянием на синтез липидов, чего невозможно достичь при применении трансдермальных форм эстрогенов. Это положение отражено в рекомендациях Европейского общества по андро- и менопаузе 2020 года [12].

Вопросы возможного повышения риска венозной тромбозомболии (ВТЭ) при использовании МГТ также волнуют клиницистов, однако в последних рекомендациях Международного общества по менопаузе подчеркивается, что абсолютный риск у женщин в возрасте менее 60 лет, когда обычно назначается эта терапия, в целом низок. Поскольку риск ВТЭ повышается с возрастом и при наличии других факторов риска, включая врожденные или приобретенные тромбофилические нарушения и ожирение; перед назначением МГТ следует тщательно изучить личный и семейный анамнез ВТЭ, а также клинические характеристики пациентки.

Но в данных условиях также важен состав препарата МГТ, то есть входящие в него эстрогенный и гестагенный компоненты. Аналоги натуральных эстрогенов, например 17 β -эстрадиол, наиболее предпочтительны в составе МГТ. Следующий

момент – тип гестагена, входящего в состав препарата МГТ. Поскольку задача гестагена в составе МГТ – только антипролиферативное действие на эндометрий в условиях эстрогеновой стимуляции, оптимально, если гестаген будет обладать высокоселективным действием и не станет влиять на другие виды рецепторов, кроме прогестероновых. Для этих условий опять предпочтителен дидрогестерон, поскольку он имеет минимальную антиминералокортикоидную активность и не влияет на водноэлектролитный обмен, не приводит к выведению жидкости из организма и не способствует сгущению крови (это один из факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф). В целом дидрогестерон оказывает селективное действие на прогестероновые рецепторы с очень высокой афинностью, что способствует профилактике гиперпластических процессов, не увеличивая риск венозных и артериальных тромбозов [22, 23].

Немаловажным позитивным эффектом МГТ является ее воздействие на ЦНС, работу которой нарушает возрастной эстрогеновый дефицит; в результате повышается частота депрессивных состояний и ухудшаются когнитивные функции. Например, по данным систематического обзора и метаанализа (2015), по сравнению с перименопаузальным периодом, риск депрессии возрастает в перименопаузе в 1,9, а в постменопаузе – в 4,3 раза [24]. Исследователи установили, что на фоне своевременно начатой МГТ (средний возраст участниц эксперимента составлял 48,7 года) риск деменции снижается на 26 %, а вот позднее начало терапии, напротив, повышает его на 48 % [17]. Однако и данный эффект, возможно, зависит от выбора препарата для МГТ. Так, в другом исследовании, где сравнивали эффективность комбинации конъюгированных лошадиных эстрогенов и микронизированного прогестерона с плацебо какого-либо (положительного или отрицательного) влияния МГТ на когнитивные функции обнаружить не удалось. Кроме того, есть данные, что МГТ не улучшает познавательные способности при болезни Альцгеймера, а вероятность демен-

ции при непрерывной комбинированной гормональной терапии, начатой в возрасте 65 лет или старше, даже несколько возрастает [1, 24].

Наиболее выраженные климактерические симптомы возникают в период менопаузы – именно в это время назначение МГТ способно максимально улучшить качество жизни.

При назначении МГТ в молодом возрасте (50–60 лет) гормональная терапия при существенном повышении качества жизни не приводит к росту смертности от всех причин, более того, снижает ее на 31 %. МГТ снижает смертность от сердечно-сосудистых (в том числе тромбозов) и онкологических заболеваний [25], а также может предотвращать поздние нарушения (генитоуринарный синдром, остеопороз). При старте гормональной терапии в возрасте более 70 лет риск превышает пользу МГТ [1–2, 6].

Таким образом, МГТ должна быть назначена как можно раньше каждой женщине с появлением климактерических симптомов при отсутствии противопоказаний к гормональной терапии.

Назначая МГТ, у женщин в перименопаузе необходимо достичь двух основных целей: эффективно купировать менопаузальные симптомы (эмоционально-психические, вазомоторные и урогенитальные); предотвратить метаболические сдвиги, которые повышают риск развития остеопороза, атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний [26].

При назначении МГТ показана консультация гинеколога с необходимым скрининговым обследованием не реже раза в год согласно порядку оказания медицинской помощи женщинам (приказ Минздрава РФ № 572н) [1, 21].

Для коррекции нерегулярных менструаций и аномальных маточных кровотечений при отсутствии атипических изменений эндометрия применяют дидрогестерон (Дюфастон) в дозе 10 мг два раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла.

При появлении климактерических симптомов (приливов) необходимо добавление эстрогенов с заместительной целью, то есть переход к МГТ в циклическом режиме. Уникальная

линейка препаратов циклической МГТ Фемостон-1 и Фемостон-2 (эстрадиол + дидрогестерон) обеспечивает плавное мягкое восполнение половых гормонов в период перименопаузы [22, 23].

Менопаузальный переход – окно терапевтических возможностей [24–27]. Так, отдаленные результаты даже неоднозначно принятого исследования WHI (2012) свидетельствовали о значимых положительных результатах у пациенток, получавших МГТ, что привело к снижению общей смертности на 31 % ($p = 0,01$; OR = 0,69; 95 % ДИ: 0,51–0,94). Последующее наблюдение показало тенденцию к снижению онкологической смертности на 10 % ($p = 0,05$; OR = 0,90; 95 % ДИ: 0,75–1,09); кроме того, в период наблюдения было отмечено значимое снижение смертности от болезни Альцгеймера на 15 % ($p = 0,03$; OR = 0,85; 95 % ДИ: 0,74–0,98) [28].

Таким образом, пути снижения возможных рисков периода менопаузального перехода заключаются:

- в своевременном назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и соблюдении мер дополнительной профилактики драматичных событий менопаузального перехода, о которых говорилось выше, что позволит добиться максимального эффекта и свести к минимуму возможные осложнения;
- и конечно в правильном подходе к выбору того или иного препарата МГТ. Риск венозных тромбозов и метаболических событий при пероральной МГТ с дидрогестероном такой же низкий, как и при трансдермальной терапии. В то же время именно пероральные комбинации для МГТ с дидрогестероном предпочтительны с точки зрения комплексного снижения сердечно-сосудистых рисков, что продемонстрировано в многочисленных рандомизированных исследованиях и метаанализах.

Список литературы

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Суших, В.Н. Серова, В.Е. Родзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. – 1008 с.

2. Юренина С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. // Гинекология. – 2016. – Том 18, № 1. – С. 24–29.
3. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. // Menopause. – 2009. – Vol. 16. – P. 860–869.
4. Moilanen J, Aalto A-M, Hemminki E et al. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. // Maturitas. – 2010. – Vol. 67. – P. 368–374.
5. Savolainen-Pelttonen H, Hautamaki H, Tuomikoski P et al. Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy. // Menopause. – 2014. – Vol. 21. – P. 732–739.
6. Woods NF. Assessing menopause-specific quality of life in studies of the menopausal transition and early postmenopause. // Menopause. – 2014. – Vol. 21 (8). – P. 792–793.
7. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA et al. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. // Menopause. – 2002. – Vol. 9 (6). – P. 402–410.
8. Андреева Е.Н., Бриль Ю.А. Менопауза: выйти из пике. // Status Praesens, Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – Том 59, № 4. – С. 67–72.
9. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протокол лечения) / под ред. В.П. Сметник. – М., 2016.
10. WHO International Agency for Research on Cancer. CISplus. Cancer Incidence in Five Continents Time Trends. Graphs: time trends by age (accessed May 19, 2019).
11. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19 (2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
12. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2020; 135: 82–88. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007.
13. Slopiana R, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas 117 (2018). 6–10.
14. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. // JAMA. – 2004. – Vol. 291. P. 1701–1712.
15. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas. 2016 Sep; 91: 25–35.
16. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. // Adv. Clin. Chem. – 2015. – Vol. 72 (1). – P. 75.
17. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1568–1575.
18. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. // Endocr. Rev. – 2017. – Vol. 38. – P. 173–188.
19. Rosano G.M.C., Vitale C. Window of opportunity for the vascular effect of estrogens: implications for HT. // Menopause management. – 2009. – Vol. 18 (4). – P. 27–29.
20. Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué i Figuls M., Bonfill Cosp X, et al. Hormonal therapy for the prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 10 (3): CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
21. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2015 г. № 15–4/10/2–5804.
22. Тихомиров А.А., Олейник Ч.Г. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата Фемостон (1/5). // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 14. – С. 808–812.
23. Бутовская О.Н. Клинический опыт использования препарата Фемостон 2/10 у женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременным истощением функции яичников. // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 1958–1960.
24. Тапиляская Н.И., Глушаков Р.И. Возможности менопаузальной гормональной терапии в профилактике старения головного мозга // Status Praesens, Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 4 (59). – С. 74–76.
25. JoAnn E. Manson, Aaron K. Aragaki, Jacques E. Rossouw, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017; 318 (10): 927–938.
26. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства – вариативность терапевтических подходов. – Москва, 2014. – 19 с.
27. Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках. // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 6 (343). – С. 6–9.
28. Joann E. Manson, Aaron K. Aragaki, Jacques E. Rossouw, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality The Women's Health Initiative Randomized Trials. // JAMA. – 2017. – Vol. – 318 (10). – P. 927–938.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Период менопаузального перехода: риски и их профилактика. Медицинский алфавит. 2020 (16): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-26-30>.

For citation: Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Menopausal transition: risks and their prevention. Medical alphabet. 2020 (16): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-26-30>.



Дискуссионный клуб «Новые аспекты диагностики и лечения акушерско-гинекологической патологии»



Дискуссионный клуб
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ

19–20 июня 2020 года ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (НИИ АГиР) впервые провел заседание дискуссионного клуба на тему «Новые аспекты диагностики и лечения акушерско-гинекологической патологии». Мероприятие из образовательного цикла «Школа Отта» состоялось в онлайн-формате.

Клуб привлёк внимание к наиболее актуальным и дискуссионным проблемам научной программы. Такой образовательный подход способствует более глубокому разбору спорных тем, касающихся диагностики и лечения акушерско-гинекологической патологии.

Особенность дискуссионного клуба — повышенное внимание к вопросам, поступившим со стороны практикующих врачей и их пациенток. Преподавание в рамках «Школы Отта» всегда отличали серьезная глубина подачи актуальных тем и сконцентрированность на определенном направлении в рамках одной встречи.

Программа первого дня онлайн-встречи была посвящена большому акушерскому синдрому. Участники подробно разберут темы:

- невынашивание беременности и преждевременные роды;
- акушерская диабетология;
- преэклампсия;
- проблемы перинатологии.

Второй день встречи был посвящен актуальным вопросам гинекологии. Специалисты обсудили темы:

- ВРТ и бесплодие;
- гормональная контрацепция;
- МГТ – глобальная стратегия поддержания качества жизни.

Опытные лекторы прояснили сложные аспекты современной медицинской науки. Модераторы и спикеры дискуссионного клуба – ведущие специалисты Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта:

- Игорь Юрьевич Коган, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор НИИ АГиР им. Д.О. Отта;
- Мария Игоревна Ярмолинская, д.м.н., проф., проф. РАН, зав. отделом гинекологии и эндокринологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова;
- Олеся Николаевна Беспалова, д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ АГиР им. Д.О. Отта;
- Александр Мкртичевич Гзгзян, д.м.н., зав. отделом репродуктологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии СпбГУ;
- Роман Викторович Капустин, к.м.н., ученый секретарь НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Мероприятия образовательного цикла «Школа Отта» традиционно отличает гармоничный сплав фундаментальной теоретической информации и богатейшего клинического опыта, накопленного в стенах научно-исследовательского института.

Ссылка на трансляцию: <https://clck.ru/NnWN5>.

Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии

В.Е. Балан, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения

А.В. Царькова, врач поликлинического отделения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women

Ya.Z. Zaidieva, V.E. Balan, A.V. Tsar'kov

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведена оценка влияния витамина D (BD) на профиль рисков метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе. 160 женщин в возрасте 50–65 лет были рандомизированы в две группы: BD, принимающую витамин D₃ 1000 МЕ в день (n = 80), и плацебо (n = 80). Время вмешательства составило 9 месяцев, оценка проводилась до начала приема препарата и в конце приема. Были собраны клинические и антропометрические данные. Измеряли биохимические показатели, в том числе общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды, глюкозу и инсулин. Плазменную концентрацию 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты. Через 9 месяцев было отмечено значительное повышение уровня 25(OH)D в группе BD (+45,4%; p < 0,001) и снижение (–18,5%; p = 0,049) в группе плацебо. В группе BD наблюдалось значительное снижение уровня триглицеридов (–12,2%; p = 0,001), инсулина (–13,7%; p = 0,008) и инсулинорезистентности (–17,9%; p = 0,007). В группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы (+6,2%; p = 0,009). Анализ риска с поправкой на возраст, время после менопаузы и индекс массы тела показал, что женщины, получавшие BD, имели более низкий риск развития МС (отношение шансов [OR] = 0,42; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (OR = 0,43; 95% ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (OR = 0,23; 95% ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с группой плацебо (p < 0,050). Выводы. У женщин в постменопаузе с дефицитом BD прием 1000 МЕ витамина D₃ в течение 9 месяцев ассоциировался со снижением профиля риска развития МС. У женщин, получавших добавки BD, был более низкий риск развития МС, гипертриглицеридемии и гипергликемии.

Ключевые слова: постменопауза, метаболический синдром, витамин D.

Summary

This study aimed to evaluate the effect of isolated vitamin D (VD) supplementation on the metabolic syndrome (MetS) risk profile in postmenopausal women. Methods. In this double-blind, placebo-controlled trial, 160 postmenopausal women aged 50–65 years were randomized into two groups: VD group, supplementation with 1000 IU of vitamin D₃ per day (n = 80); or placebo group (n = 80). The intervention time was 9 months, and the women were assessed at baseline and endpoint. Clinical and anthropometric data were collected. Biochemical parameters, including total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglycerides, glucose, and insulin, were measured. The plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was measured by high-performance liquid chromatography. Results. After 9 months, there was a significant increase in the 25(OH)D levels for VD group (+45.4%; p < 0.001), and a decrease (–18.5%; p = 0.049) in the placebo group. In the VD group, a significant reduction was observed in triglycerides (–12.2%; p = 0.001), insulin (–13.7%; p = 0.008), and the homeostasis model assessment of insulin resistance (–17.9%; p = 0.007). In the placebo group, there was an increase in glucose (+6.2%; p = 0.009). Analysis of the risk adjusted for age, time since menopause, and body mass index showed that women supplemented with VD had a lower risk of MetS (odds ratio [OR] = 0.42; 95% confidence interval [CI]: 0.21–0.83), hypertriglyceridemia (OR = 0.43; 95% CI: 0.22–0.85), and hyperglycemia (OR = 0.23; 95% CI: 0.10–0.52) compared to the placebo group (p < 0.050). Conclusions. In postmenopausal women with VD deficiency, isolated supplementation with 1000 IU of vitamin D₃ for 9 months was associated with a reduction in the MetS risk profile. Women undergoing VD supplementation had a lower risk of MetS, hypertriglyceridemia, and hyperglycemia.

Key words: postmenopause, metabolic syndrome, vitamin D.

Введение

Витамин D (BD), жирорастворимый витамин, играет важную и признанную роль в регуляции паращитовидной железы, гомеостазе кальция и фосфора и минерализации костной ткани [1]. Идентификация рецептора витамина D (BDP) почти во всех клетках человека доказала связь дефицита BD с различными неинфекционными хроническими заболеваниями, такими как ожирение, гипертония, диабет, метаболический синдром (МС) и сердечно-сосудистые (ССЗ) [2, 3]. В сер-

дечно-сосудистой системе BDP были обнаружены в гладкой мускулатуре сосудов, эндотелии и кардиомиоцитах. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дефицит BD является потенциальным фактором риска развития ССЗ [4, 5], основной причиной смерти у женщин в постменопаузе. Дефицит витамина D и рост распространенности ожирения считаются важными проблемами здравоохранения [6]. Ожирение – это провоспалительное состояние, способствующее инсули-

норезистентности, состояние, которое предположительно является причиной дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе [3]. Дефицит BD может влиять на нормальное метаболическое функционирование жировой ткани, оказывая значительное влияние на поддержание метаболического здоровья [3]. МС определяется набором метаболических факторов риска, которые включают абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и гипергликемию. Этот

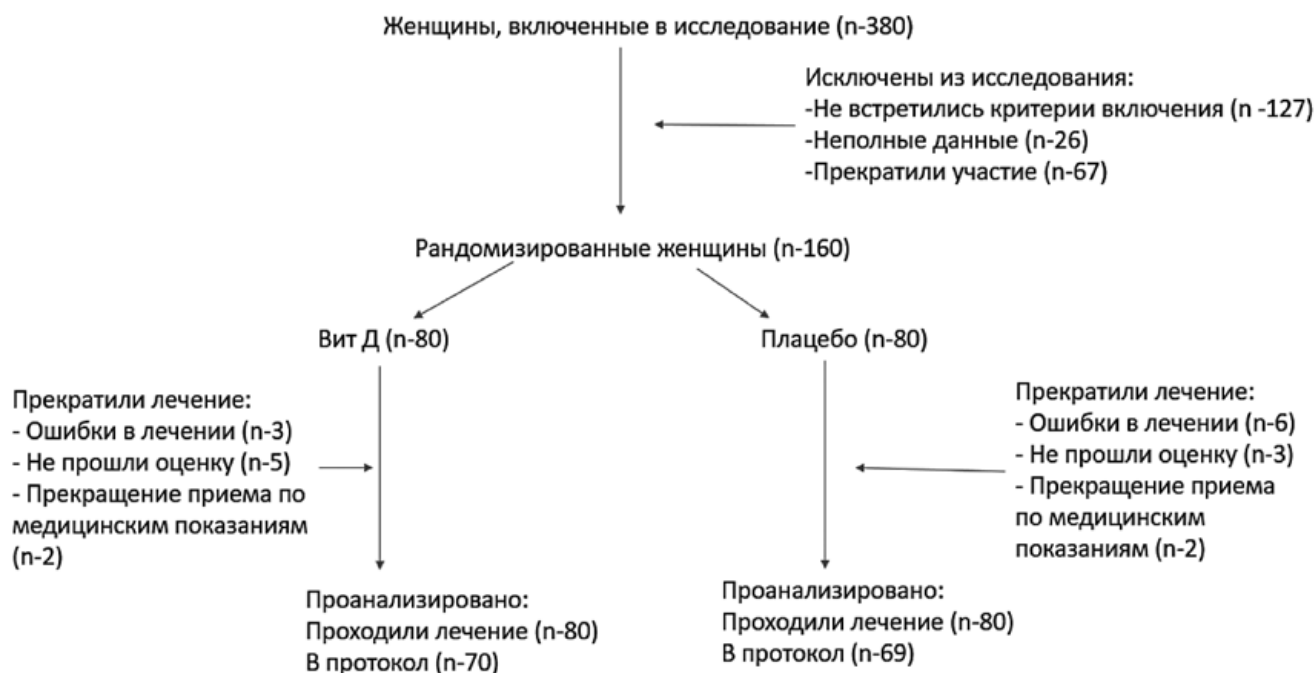


Рисунок. Блок-схема: женщины, включенные в исследование.

синдром поражает приблизительно 50% женщин старше 50 лет и связан с трехкратным увеличением риска заболеваемости и смертности вследствие ССЗ [7–9]. МС ассоциируется с метаболическим расстройством, называемым инсулинорезистентностью, при котором нарушается нормальное действие инсулина. В метаанализе 28 исследований повышенные уровни 25-гидрокситамина D (25(OH)D) в сыворотке крови были связаны с 55%-ным снижением заболеваемости диабетом, 51%-ным снижением риска развития метастазов и 33%-ным снижением риска развития ССЗ [10]. Измерение 25(OH)D проводится для оценки и мониторинга состояния питания ВД в организме человека, так как уровни в сыворотке крови являются основным показателем резервов организма [11]. Дефицит витамина D играет ключевую роль в патофизиологии факторов риска развития МС, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, повышают инсулинорезистентность и ожирение, а также стимулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывающую гипертонию [10, 12]. В недавнем обзорном исследовании авторы пришли к выводу, что наблюдательные и проспективные исследования, включающие общую

популяцию обоих полов, показали, что МС ассоциируется с недостаточностью ВД. Однако имеющиеся данные интервенционных исследований не позволяют сделать окончательные выводы о влиянии добавок ВД на факторы риска развития МС. Поскольку существует достаточная биологическая достоверность для объяснения роли ВД в профилактике и лечении МС, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы установить эту взаимосвязь. Кроме того, существует мало данных о женщинах в постменопаузе. Некоторые наблюдательные исследования продемонстрировали обратную зависимость между ВД и МС у женщин в постменопаузе [13–15]. С другой стороны, существуют ограниченные интервенционные исследования с добавками ВД и МС у женщин в постменопаузе. Основываясь на эти данные, заслуживает внимания исследование, целью которого была оценка влияния изолированной добавки ВД на профиль риска развития МС у женщин в постменопаузе.

Методы исследования

Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Обследованная популяция состо-

яла из пациентов, наблюдавшихся в клинике Climacteric and Menopause Outpatient Clinic of the Botucatu Medical School – UNESP с августа 2015 года по декабрь 2016-го. В исследование были включены женщины в возрасте 50–65 лет, у которых отсутствовала менструация по крайней мере 12 месяцев. Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца (текущая или предшествующая), цереброваскулярная артериальная болезнь, стеноз или аневризма брюшной аорты, инсулинозависимый диабет, почечная недостаточность (креатинин выше 1,4 мг/дл), заболевания печени, рак, злоупотребление алкоголем, ожирение III степени и использование предшествующей ВД- или гормональной терапии. Информированное согласие было получено от всех участников, исследование одобрено комитетом по этике исследований медицинской школы Ботукату, Государственного университета г. Сан-Паулу (Бразилия) [16].

Рандомизация

После первоначального скрининга всем участникам присваивался номер (1–160) в соответствии с порядком их включения в исследование. Рандомизация проводилась с использованием специального про-

граммного обеспечения (SAS 9.2 для Windows с использованием плана процедур). Женщины были рандомизированы в две группы в заранее определенной последовательности: группа пациентов, получающих витамин D₃ (n = 80), и группа пациентов, получающих плацебо (n = 80). Все участники стартовали одновременно в феврале-марте 2016 года. Исследователь и пациенты не знали о групповом распределении; только фармацевт, ответственный за манипуляции с плацебо, знал, к какой группе принадлежат пациенты. Таким образом, 80 пациентов получали пять пероральных капель (каждая капля содержала 200 МЕ) 1000 МЕ витамина D₃ (холекальциферол, DePura VR; Sanofi-Aventis, Бразилия) в течение 9 месяцев. Остальные 80 пациентов получили пять пероральных капель плацебо с теми же характеристиками и вкусом (1 %-ный порошкообразный лимонный ароматизатор, 0,2 %-ная этилендиаминтетрауксусная кислота, жидкий ароматизатор и жидкий вазелин в 20 мл). Колбы были идентичны, упакованы и закодированы фармацевтом так, что участники не могли идентифицировать группу. Участникам было предложено возвращать колбы во время каждого визита (каждые 3 месяца), чтобы определить количество неиспользованных лекарств и соответствие требованиям. Время наблюдения составило 9 месяцев, и пациенты были представлены к клинической оценке в исходном и конечном состоянии. Блок-схема показывает набор и рандомизацию участников (см. рис.).

Клинические и антропометрические измерения

Все участники прошли индивидуальное собеседование, в ходе которого были собраны следующие данные: возраст; время наступления менопаузы; статус курения; личный анамнез гипертензии, диабета и ССЗ; употребление лекарственных препаратов; артериальное давление и физическая активность. Активными считались женщины, которые выполняли аэробные физические упражнения уме-

ренной интенсивности не менее 30 минут пять раз в неделю (150 минут в неделю) или упражнения с нагрузкой три раза в неделю. МС определяли как наличие трех или более диагностических критериев, предложенных US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III-16: окружность талии (ОТ) более 88 см; триглицериды 150 мг/дл и более; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) менее 50 мг/дл; кровяное давление 130/85 мм рт. ст. и более или применение гипотензивной терапии; глюкоза натощак 100 мг/дл и более или терапия, направленная на нормализацию уровня сахара. Антропометрические данные включали вес, рост, индекс массы тела (BMI = weight/height²) и ОТ. Для классификации ИМТ использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 2002 года: нормальный вес – 24,9 кг/м²; избыточный вес – 25,0–29,9 кг/м²; I степень ожирения – 30,0–34,9 кг/м²; II степень ожирения – 35,0–39,9 кг/м²; III степень ожирения – 40 кг/м². ОТ измеряли в средней точке между нижним ребром и верхушкой подвздошного гребня. Пациентам было рекомендовано оставаться в ортостатическом положении, а измерение производилось в момент выдоха. Показатель ОТ, превышающий 88 см, считался высоким [17]. Сухую массу тела и жировые отложения оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и через 9 месяцев с помощью денситометра Lunar Prodigy Primo (General Electric VR, США). Результаты представлены в виде граммов на площадь (г/см²) или объем (г/см³). Точность метода составляет 1 % для обезжиренной массы и 2 % для жировой массы [18]. Все тесты были выполнены одним и тем же экспертом, чтобы минимизировать погрешность. Удовлетворительные исходные значения составляют 38,9 кг и более для общей мышечной массы и менее 37,3 % для общего жира в организме у лиц старше 50 лет. Жировая масса и масса без жира измерялись в области, простирающейся от плеч до дистальной фаланги стоп.

Лабораторная оценка

Уровень креатинина, триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП, глюкозы и инсулина в сыворотке крови определяли в исходном состоянии и через 9 месяцев. Образцы крови были взяты у каждого участника после 12-часового голодания. Измерения уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и глюкозы проводили с помощью автоматизированного анализатора (Technicon VR, Ra-XT System; Global Medical Instrumentation, США) и количественно определяли колориметрическим ферментативным методом с использованием специфических коммерческих реагентов (SeraPak VR; Bayer Diagnostics Division, США). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали путем вычитания общего холестерина из суммы ЛПВП и триглицеридов и деления результата на 5. Оптимальными считались следующие показатели: уровень общего холестерина ниже 200 мг/дл, уровень холестерина ЛПВП ниже 50 мг/дл, уровень холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл, уровень триглицеридов ниже 150 мг/дл и уровень глюкозы ниже 100 мг/дл [16]. Креатинин измеряли методом сухой химии на автоматическом анализаторе Vitros 950 (Johnson & Johnson, США). Значения концентрации креатинина в сыворотке крови рассматривали в пределах нормы 0,7–1,2 мг/дл. Инсулин измеряли методом хемотропной флуоресценции с помощью автоматизированной иммуноферментной системы Immulite 2000 VR (Diagnostic Products Corporation, США). Нормальный диапазон в соответствии с используемым методом составил 6,0–27,0 мМЕ/мл. Инсулинорезистентность оценивали на основании статистического измерения двух компонентов плазмы (инсулина и глюкозы натощак). Оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывалась по следующей формуле: HOMA-IR-инсулин (мМЕ/мл) глюкоза (мг/дл)/405. Инсулинорезистентность определялась как HOMA-IR > 2,7. Концентрации 25(ОН)D в плазме крови измеряли в исходном состоянии и через 9 месяцев для оценки биодоступности и соответствия ле-

Таблица 1

Сравнение исходных клинических, антропометрических и лабораторных показателей у женщин в постменопаузе, получавших добавки витамина D (n = 80) или плацебо (n = 80)

Параметр	Витамин D	Плацебо	p ^a
Возраст, лет	58,8 (6,6)	59,3 (6,7)	0,654 ^b
Возраст менопаузы, лет	46,8 (6,2)	46,9 (5,6)	0,882 ^b
Длительность менопаузы, лет	12,0 (8,8)	12,3 (8,4)	0,804 ^c
САД, мм рт. ст.	134,3 (19,8)	136,5 (21,0)	0,499 ^b
ДАД, мм рт. ст.	81,5 (12,6)	81,0 (10,8)	0,794 ^b
ИМТ, кг/м ²	29,4 (5,4)	29,9 (5,7)	0,505 ^b
ОТ, см	94,0 (12,1)	94,1 (10,3)	0,994 ^b
25(OH)D, нг/мл	15,0 (7,5)	16,9 (6,7)	0,086 ^b
Креатинин, мг/дл	0,7 (0,2)	0,7 (0,1)	0,955 ^b
Глюкоза, мг/дл	92,5 (10,6)	93,5 (10,9)	0,564 ^b
Инсулин, мМЕ/мл	11,7 (8,1)	10,1 (5,8)	0,085 ^c
НОМА-IR	2,8 (2,1)	2,4 (1,5)	0,125 ^c
Общий холестерин, мг/дл	211,3 (48,6)	210,0 (39,7)	0,855 ^b
ЛПВП, мг/дл	51,2 (12,2)	50,6 (12,3)	0,762 ^b
ЛПНП, мг/дл	128,9 (39,7)	129,7 (35,0)	0,885 ^b
Триглицериды, мг/дл	155,5 (92,7)	165,3 (71,1)	0,399 ^c
Курение, n (%)	21 (26,2)	19 (23,8)	0,457 ^d
Физические упражнения, n (%)	25 (31,2)	21 (26,2)	0,428 ^d
Гипертензия, n (%)	44 (55,0)	49 (61,2)	0,423 ^d
Диабет, n (%)	12 (15,0)	16 (20,0)	0,405 ^d
Метаболический синдром, n (%)	23 (28,7)	28 (35,0)	0,063 ^d

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение), если не указано иное; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; НОМА-IR – оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ^a – достоверная разница при p < 0,05; ^b – Т-тест Стьюдента, ^c – гамма-тест распределения или тест; ^d – хи-квадрат.

чению. Концентрацию 25(OH)D определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием изократической ВЭЖХ-системы, оснащенной ручным инжектором Rheodyne V (модель 7725i), петель 20-и и ультрафиолетовым видимым детектором воды (модель М-484). Был использован столбец РП [18] (4,0 мм, 15 см, 5- μ М – размер частиц; Сигма-Олдрич, США). Предел обнаружения составил 2,5 нг/мл, а коэффициент вариации – менее 7 %. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови классифицировали как нормальный (30 нг/мл), недостаточный (20–29 нг/мл) и недостаточный (менее 20 нг/мл) [19].

Статистический анализ

Расчет размера выборки был основан на исследовании Zittermann *et al.* [20], которое продемонстрировало снижение средних уровней триглицеридов после приема

BD (базальные 125 $\pm$ 59 мг/дл и конечные 104 $\pm$ 50 мг/дл). Предполагая доверительный интервал (ДИ) равным 95 % и мощность теста – 80 %, было оценено минимум 119 женщин. Учитывая 20 %-ную потерю в ходе последующего наблюдения, размер выборки был принят равным 80 женщинам в каждой группе. В качестве статистического метода использовался анализ intention-to-treat. Для определения нормального распределения переменных использовался тест Шапиро-Уилка, а для определения однородности – тест Левена. Среднее и стандартное отклонение рассчитывались для количественных переменных, а частота и процент – для качественных. Исходные клинические, антропометрические и биохимические показатели сравнивались между группами с помощью t-критерия Стьюдента и гамма-распределения (асимметричного). Частоты категориальных данных сравнива-

лись с помощью теста chi-squared. Для сравнения антропометрических и биохимических переменных между временными точками (исходные данные и через 9 месяцев) и между группами использовалась конструкция повторных измерений во времени (дисперсионный анализ), за которой следовал тест множественных сравнений Тьюки, скорректированный на групповое взаимодействие во времени. Многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии проводился с учетом ДИ 95 % и расчета соответствующего отношения шансов (OR). Группа женщин, использующих BD, рассматривалась в качестве ответа по сравнению с женщинами группы плацебо для оценки возможной связи между переменными, влияющими на риск развития MC (зависимые переменные), и группами вмешательства, скорректированными на возраст, время после менопаузы и ИМТ (смешивающие переменные). Уровень значимости 5 % или соответствующее значение p были приняты во всех тестах. Анализ проводился с использованием программы Statistical Analysis System 9.2 (SAS).

Результаты

Из 380 приглашенных пациентов 160 были включены в исследование (см. рис.). Сравнение исходных клинических, антропометрических и лабораторных характеристик между группами, принимавшими добавки BD (n = 80) и плацебо (n = 80), представлено в табл. 1. Группы были однородны по всем исследуемым переменным (p > 0,05). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58,8 $\pm$ 6,6 года в основной группе и 59,3 $\pm$ 6,7 года в группе плацебо, причем время с момента наступления менопаузы составило 12,0 $\pm$ 8,8 и 12,3 $\pm$ 8,4 года соответственно. В обеих группах пациенты были классифицированы в среднем как имеющие избыточную массу тела (ИМТ: 25,0–29,9 кг/м²) и центральное отложение жира (WC более 88 см). Средние значения 25(OH)D указывают на недостаточность BD (менее 20,0 нг/мл) (табл. 1). В табл. 2 и 3 представлено сравнение антро-

пометрических и лабораторных показателей между группами и временными точками. При сравнении антропометрических характеристик между группами и между временными точками достоверных различий по всем анализируемым параметрам не наблюдалось ($p > 0,050$) (табл. 2). При окончательной оценке через 9 месяцев лечения было отмечено значительное повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови в основной группе с положительной вариацией 45,4% ($p < 0,001$). Кроме того, в группе плацебо наблюдалось снижение уровня 25(ОН)D с отрицательной вариацией на 18,5% ($p = 0,049$), причем между группами и между конечным моментом наблюдалась существенная разница (табл. 3). В группе BD наблюдалось значительное снижение уровня триглицеридов (12,2%; $p = 0,001$), причем достоверная разница между группами наблюдалась через 9 месяцев лечения. Также было отмечено достоверное снижение инсулина (13,7%; $p = 0,008$) и HOMA-IR (17,9%; $p = 0,007$) только в группе, дополненной BD, но без различий между группами в конце вмешательства. С другой стороны, в группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы (+6,2%; $p = 0,009$), причем была достоверная разница между группами и между конечным моментом ($p < 0,001$) (табл. 3). По данным Национальной образовательной программы США по холестерину / панель лечения взрослых III (US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III), которая рассматривает наличие трех и более критериев для постановки диагноза, 24% женщин основной группы и 40% женщин в группе плацебо были классифицированы как имеющие МС. Эта разница в распространенности МС между группами была значимой ($p = 0,012$) (табл. 4). Анализ риска с поправкой на возраст, время после менопаузы и ИМТ показал, что женщины, получавшие BD, имели более низкий риск развития МС (ОР = 0,42; 95% ДИ: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (ОР = 0,43; 95% ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (ОР = 0,23; 95% ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с груп-

Таблица 2
Сравнение антропометрических характеристик женщин в постменопаузе, получавших витамин D в виде добавок ($n = 80$) или плацебо ($n = 80$) в исходном состоянии и после 9 месяцев

Параметр / группа	Изначально	Через 9 месяцев	Вариация (%) [*]	p^a
САД, мм рт. ст.				
Плацебо	146,5 (21,0) ^b	139,0 (20,3) ^b	2,5 (1,8%)	0,8503
Витамин D	134,3 (19,8) ^b	130,6 (16,5) ^c	-3,7 (-2,8%)	0,2332
ДАД, мм рт. ст.				
Плацебо	81,0 (10,8) ^b	81,3 (10,1) ^b	0,3 (0,4%)	0,9978
Витамин D	81,5 (12,6) ^b	79,8 (11,1) ^b	-1,7 (-2,1%)	0,7732
ИМТ, кг/м ²				
Плацебо	29,9 (4,7) ^b	30,1 (4,6) ^b	0,2 (0,7%)	0,9930
Витамин D	29,4 (5,4) ^b	29,5 (5,4) ^b	0,1 (0,3%)	0,9990
ОТ, см				
Плацебо	94,1 (10,3) ^b	94,5 (10,6) ^b	0,4 (0,4%)	0,9910
Витамин D	94,0 (12,1) ^b	92,9 (12,3) ^b	-1,1 (-1,2%)	0,9280
Жировая масса, %				
Плацебо	43,5 (6,4) ^b	43,4 (6,6) ^b	-0,13 (-0,3%)	0,9990
Витамин D	42,6 (7,4) ^b	42,7 (7,8) ^b	0,07 (0,2%)	0,9990
Общая сухая масса, кг				
Плацебо	39,5 (5,3) ^b	38,9 (4,8) ^b	-0,55 (-1,4%)	0,9040
Витамин D	38,4 (5,2) ^b	38,9 (5,4) ^b	0,53 (1,3%)	0,9150

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; WC – окружность талии; * – абсолютная вариация: конечные значения вычитаются из исходных значений; ^a – достоверная разница между моментами ($p < 0,05$); ^b, ^c – достоверная разница между группами ($p < 0,05$) и ^b, ^c – без достоверной разницы (дисперсионный анализ при проектировании повторных измерений с последующим скорректированным тестом Тьюки).

Таблица 3
Сравнение биохимических характеристик у женщин в постменопаузе, получавших витамин D ($n = 80$) или плацебо ($n = 69$) в исходном периоде и через 9 месяцев

Параметр / группа	Изначально	Через 9 месяцев	Вариация (%)	p^*
25(ОН)D, нг/мл				
Плацебо	16,9 (6,7) ^b	13,8 (5,9) ^b	-3,2 (-18,5%)	0,0490
Витамин D	15,0 (7,5) ^b	27,5 (10,4) ^c	12,5 (45,38%)	< 0,001
Общий ХС, мг/дл				
Плацебо	210,0 (39,7) ^b	213,5 (x) ^b	3,5 (1,6%)	0,9693
Витамин D	211,3 (48,6) ^b	196,3 (x) ^b	-15,0 (-7,1%)	0,2401
ЛПВП, мг/дл				
Плацебо	50,6 (12,3) ^b	50,4 (13,8) ^b	-0,2 (-0,4%)	0,9970
Витамин D	51,2 (12,2) ^b	54,3 (13,0) ^c	3,1 (5,7%)	0,433
ЛПНП, мг/дл				
Плацебо	129,7 (35,0) ^b	126,8 (43,3) ^b	-2,9 (-2,2%)	0,9660
Витамин D	128,9 (39,7) ^b	118,3 (33,6) ^b	-10,6 (-8,2%)	0,3310
Триглицериды, мг/дл				
Плацебо	165,3 (71,1) ^b	167,9 (75,2) ^b	2,6 (1,5%)	0,7320
Витамин D	155,5 (92,7) ^b	136,5 (68,1) ^c	-19,0 (-12,2%)	0,0010
Глюкоза, мг/дл				
Плацебо	93,5 (10,9) ^b	99,6 (15,6) ^b	6,1 (6,2%)	0,0090
Витамин D	92,5 (10,6) ^b	92,0 (8,5) ^c	0,5 (0,5%)	0,9940
Инсулин, мМЕ/мл				
Плацебо	10,1 (5,8) ^b	10,6 (6,7) ^b	0,6 (4,7%)	0,3440
Витамин D	11,7 (8,1) ^b	10,1 (7,6) ^b	-1,6 (-13,7%)	0,0080
НОМА-IR				
Плацебо	2,4 (1,5) ^b	2,7 (1,5) ^b	0,3 (11,1%)	0,0540
Витамин D	2,8 (2,1) ^b	2,3 (1,6) ^b	-0,5 (-17,9%)	0,0070

Примечание: данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение). 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; НОМА-IR – модель гомеостаза для оценки инсулинорезистентности; * – абсолютная вариация: конечные значения вычитаются из исходных значений; ^a – достоверная разница между моментами ($p < 0,05$); ^b, ^c – достоверная разница между группами ($p < 0,05$) и ^b, ^c – без достоверной разницы (дисперсионный анализ при проектировании повторных измерений с последующим скорректированным тестом Тьюки).

Таблица 4

Связь между наличием метаболического синдрома и его клиническими и лабораторными компонентами у женщин в постменопаузе, получавших добавки витамина D или плацебо после 9 месяцев

Параметр	Витамин D	Плацебо	ОШ (95% ДИ) ^а	p ^б
Метаболический синдром	20 (25,0)	32 (40,0)	0,42 (0,21–0,83)	0,0120
ОТ более 88 см	49 (61,2)	60 (75,0)	0,53 (0,27–1,04)	0,0620
Триглицериды более 150 мг/дл	21 (26,2)	37 (46,2)	0,43 (0,22–0,85)	0,0140
ЛПВП менее 50 мг/дл	28 (35,0)	34 (42,5)	0,59 (0,30–1,17)	0,1320
Глюкоза более 100 мг/дл	9 (11,3)	28 (35,0)	0,23 (0,10–0,52)	0,0003
АД выше 135/85 мм рт. ст.	18 (22,5)	23 (28,7)	0,72 (0,35–1,46)	0,3650

Примечание: значения выражаются в виде n (%); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОТ – окружность талии; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АД – артериальное давление; ^а – с поправкой на возраст, время менопаузы и индекс массы тела; ^б – достоверно отличается при p < 0,05 (логистическая регрессия).

пой плацебо (p < 0,05) (табл. 4). Для участников, которые завершили исследование, приверженность составила 92 % для исследуемого препарата (витамин D₃ или плацебо). Различий в приверженности к лечению между группами не наблюдалось. Из 160 проанализированных женщин 21 прекратила исследование до 9 месяцев (см. рис.). Сообщенные побочные явления были немногочисленны, слабы и равномерно распределены между группой ВД и группой плацебо. Два участника в группе ВД и три в группе плацебо прекратили исследование из-за желудочно-кишечных жалоб и боли в эпигастрии. Других побочных эффектов не было отмечено.

Обсуждение

В этом исследовании изолированная добавка витамина D₃ (1000 МЕ) в течение 9 месяцев была связана со снижением профиля риска МС у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД. Женщины, принимавшие добавки ВД, имели более низкий риск развития МС, гипертриглицеридемии и гипергликемии по сравнению с женщинами в группе плацебо даже после корректировки на различные факторы [21, 22]. Метаанализ, оценивающий связь ВД с МС и диабетом, включал 17 проспективных исследований с участием 210 107 участников и 15 899 метаболических событий. Средний срок наблюдения составил 10 лет. Результаты показали обратную связь между концентрацией 25(ОН)D и риском развития диабета, инсу-

линорезистентности и МС. Авторы пришли к выводу, что мероприятия, направленные на поддержание уровня ВД в сыворотке крови в пределах адекватного диапазона, могут быть полезны для предотвращения метаболических заболеваний [23]. Существует несколько возможных физиопатологических механизмов, которые могли бы объяснить влияние ВД на компоненты МС. Наиболее правдоподобным объяснением является то, что ВД влияет на секрецию инсулина и чувствительность, которые играют важную роль в МС. Различные биологические факторы поддерживают связь дефицита ВД с инсулинорезистентностью и диабетом. Несколько вероятных механизмов действия могут объяснить возможную роль ВД в улучшении метаболизма глюкозы, включая его противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, индукцию секреции инсулина панкреатическими β-клетками, его косвенное влияние на регуляцию концентрации кальция в панкреатических β-клетках и последующую секрецию инсулина [24]. У людей полиморфизм генов ВДР был связан с изменениями секреции инсулина и чувствительности к нему. Поджелудочная железа продуцирует ВДР и 1α-гидроксилазу в секретирующих инсулин β-клетках поджелудочной железы, и поэтому имеет механизм для преобразования циркулирующего 25(ОН)D в 1,25-дигидроксивитамин D, активную форму ВД, ответственную за физиологи-

ческие функции [12]. Кроме того, ВДР экспрессируются на различных инсулинзависимых тканях (включая печень, скелетные мышцы и жировую ткань), что позволяет предположить роль ВД в утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину. Кроме того, ферменты метаболизма ВД присутствуют в адипоцитах и скелетной мускулатуре [27, 28]. ВД может также косвенно влиять на чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и жировой ткани, регулируя уровень внеклеточного кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов [29]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД добавки ВД могут играть определенную роль в снижении риска развития МС. У женщин, получавших ВД, наблюдалось снижение уровня инсулина в крови (13,7%) и НОМА-IR (17,9%). С другой стороны, в группе плацебо наблюдалось повышение уровня глюкозы крови (+6,2%), причем между группами наблюдалась существенная разница. Однако количества исследований, проведенных у женщин в постменопаузе, не хватает для сравнения с результатами проведенного исследования. Немногочисленные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в этой области, проводились на пациентах обоих полов, страдающих сахарным диабетом второго типа, пожилых и страдающих ожирением или использующих высокие терапевтические дозы ВД [30]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании добавление 4000 МЕ витамина D₃ в день в течение 12 недель улучшило недостаточность ВД, секрецию инсулина и чувствительность у 89 пациентов с избыточным весом или ожирением с предиабетом [31]. Улучшение уровня сывороточного инсулина и НОМА-IR с уменьшением инсулинорезистентности было зарегистрировано у 100 пациентов с сахарным диабетом второго типа, которые дополнительно получали в неделю 50 000 МЕ ВД перорально в течение 8 недель [32].

Другое исследование оценивало, можно ли использовать добавки ВД для улучшения метаболизма глюкозы и компонентов МС. Взрослым ($n = 22$; возраст 21–75 лет) с сахарным диабетом второго типа, гиповитаминозом D и инсулинорезистентностью ($\text{HOMA-IR} \leq 2$) рандомизированно назначались либо добавки с ВД 5000 МЕ в день, либо плацебо в течение 12 недель. Значительное улучшение наблюдалось в HOMA-IR с добавлением ВД по сравнению с исходным уровнем. Изменения ИМТ, ОТ, диастолического артериального давления и липидного профиля (ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и холестерина) не различались между группами [33]. В этом исследовании после 9 месяцев лечения наблюдалось снижение уровня триглицеридов в крови (12,2%; $p = 0,001$) с существенной разницей по сравнению с группой плацебо. Один из возможных механизмов, лежащих в основе обратной связи между сывороточными липидами и уровнями ВД, вероятно, связан со снижением кишечной абсорбции и синтеза липидов, а также со снижением липолиза при увеличении концентрации 25(ОН)D [34]. В недавнем поперечном исследовании Schmitt *et al.* [15] оценивали связь между дефицитом ВД и факторами риска развития МС у 463 женщин в постменопаузе. Женщины с низким уровнем 25(ОН)D имели более высокие уровни триглицеридов, инсулина и HOMA-IR . МС был выявлен у 57,8% женщин с гиповитаминозом D и у 39,8% женщин с достаточным ВД. Низкий уровень 25(ОН)D (менее 30 нг/мл) был достоверно связан с МС (или 1,90), высоким уровнем триглицеридов (или 1,55) и низким уровнем ЛПВП (или 1,60) по сравнению с достаточным уровнем 25(ОН)D [15]. В обзоре литературы наблюдательные исследования показали, что пациенты с высоким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови имели более благоприятный липидный профиль, чем пациенты с дефицитом [35].

Тем не менее интервенционные исследования дали расходящиеся результаты, причем некоторые из них

показали положительный, а некоторые – отрицательный эффект от добавления ВД. А. Zittermann и др. [20] обследовали 82 человека (возраст 47,4 года; 62% женщин) в группе ВД (300 МЕ витамина D₃ в сутки) и 83 человека (возраст 48,8 года; 72% женщин) в группе плацебо и отметили значительное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови (13,5%) по сравнению с группой плацебо (3,0%). В другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании оценивалось влияние приема высоких доз ВД (50000 МЕ в неделю) на кардиометаболические факторы риска у 80 пациентов (возраст 41,0 года; 51% женщин) с МС. Через 4 месяца концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была повышена в группе лечения, в то время как в группе плацебо она была снижена. Наблюдалось значительное снижение концентрации триглицеридов. Другие метаболические или антропометрические факторы существенно не изменялись. С другой стороны, А. D. Wood и др. [37] в плацебо-контролируемом исследовании, оценивая 305 женщин в постменопаузе (возраст 60–70 лет), наблюдали, что ежедневное добавление с ВД (400 или 1000 МЕ) не имело никакого влияния на общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, инсулинорезистентность или воспалительные маркеры. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние ВД на гомеостаз глюкозы у 47 пациентов с сахарным диабетом второго типа (возраст 66 лет; 53% женщин), распределенных на две группы: пероральные ежедневные добавки с ВД в дозе 1000 МЕ в сутки в течение 12 месяцев или соответствующие капсулы плацебо. Параметры гомеостаза глюкозы, лептина и адипонектина в обеих группах не изменялись [38]. Недавнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование оценивало 126 субъектов (возраст 49 лет; 46% женщин) с МС и дефицитом ВД, выделенных для приема либо ежедневной пероральной

таблетки, содержащей 700 МЕ ВД, либо плацебо. В группе, получавшей лечение, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был достоверно выше, но не наблюдалось существенного влияния на метаболические показатели, включающие ИМТ, артериальное давление, глюкозу крови и липиды, как в группе лечения, так и в группе плацебо. Необходимы дальнейшие исследования с целью выяснения причинно-следственной связи между состоянием ВД, ожирением и связанными с ними метаболическими расстройствами [39]. Расхождения могут быть объяснены различными дозами, или типом ВД, характеристиками, или количеством включенных субъектов, или продолжительностью исследований. В настоящем исследовании не наблюдалось изменений артериального давления и антропометрических показателей между группой ВД и группой плацебо. Результаты, полученные Р. Р. Ferreira и др., соответствовали предыдущим клиническим испытаниям [33, 36, 37, 39, 40, 44].

Однако в некоторых других клинических исследованиях наблюдалось улучшение антропометрических показателей и артериального давления. По-видимому, необходимо длительное время для наблюдения лечебного эффекта добавок ВД на антропометрические показатели. Противоречивые результаты могут быть вызваны длительностью исследований и типом добавок. Метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований выявил снижение систолического артериального давления на 2,44 мм рт. ст. у пациентов, получавших ВД, без какого-либо значительного снижения диастолического артериального давления [41]. Pfeifer *et al.* [42] сообщили о снижении систолического артериального давления на 9% у женщин с тяжелым дефицитом ВД, получавших ВД и кальциевые добавки. Были объяснены некоторые физиологические механизмы воздействия ВД, такие как регуляция ренин-ангиотензиновой системы и абсорбция кальция, при участии гормона паращитовидной железы [41, 43].

Хорошо продуманные клинические испытания необходимы, чтобы показать, есть ли причинная роль добавок ВД в снижении артериального давления. Сильные стороны настоящего исследования включают его проспективный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн и образцы метаболических биомаркеров, которые были оценены у молодых здоровых женщин. Следовательно, результаты могут быть более релевантны для популяции женщин в постменопаузе в целом, чем исследования, сфокусированные на людях, имеющих специфические заболевания. Продолжительность вмешательства и введенная доза также были достаточны для того, чтобы вызвать измеримое повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Это исследование также показало высокие показатели приверженности (92 % участников) без каких-либо различий между группами вмешательства (ВД или плацебо). Кроме того, использование HPLC для измерения 25(ОН)D является более чувствительным для обнаружения ВД в плазме.

В заключение следует отметить, что изолированное и ежедневное добавление 1000 МЕ витамина D₃ в течение 9 месяцев у женщин в постменопаузе с дефицитом ВД было связано со снижением профиля риска МС. Гипотеза о том, что добавление ВД может привести к снижению метаболических биомаркеров, предполагает потенциальную роль ВД в профилактике и лечении МС [44].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Подготовка обзора выполнена в рамках некоммерческого исследования.

Список литературы

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012; 109: 359–63.
- Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015; 6: 896–911.
- Motiwalla SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 209–18.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5: 3005–21.
- Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012; 108: 1915–23.
- Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003609.
- Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, et al. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12: 431–8.
- Motillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–32.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 225–36.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–8.
- Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: 105–12.
- Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 791–6.
- Chon SJ, Yun BH, Jung YS, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One* 2014; 9: e89721.
- Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2018; 107: 97–102.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- Blumel JE, Legorreta D, Chedraui P, et al. Optimal waist circumference cutoff value for defining the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Menopause* 2012; 19: 433–7.
- Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, Nord RH, Zhang ZY. Measurement precision of body composition variables using the Lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom* 2000; 3: 35–41.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28.
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321–7.
- Thomas GN, Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158–64.
- Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Cangussu LM, et al. Isolated vitamin D supplementation improves the immune-inflammatory biomarkers in younger postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2018; 25: 897–903.
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc* 2013; 72: 89–97.
- Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc* 2018; 2: 687–709.
- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 280–5.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 1.
- Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EA. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2413–21.
- Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 369–81.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–29.
- Seibert E, Lehmann U, Riedel A, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr* 2017; 56: 621–34.
- Harris SS, Pittas GA, Palermo JN. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 789–94.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5: 8–12.
- Al-Sofiani ME, Jammah A, Racz M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Inflammatory Response in Type II Diabetes: A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Int J Endocrinol Metab* 2015; 13: e22604.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 303–12.
- Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: What does the best available evidence show? *Atherosclerosis* 2014; 235: 130–9.
- Salekzamani S, Mehrizadeh H, Ghezel A, et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled double-blind clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1303–13.
- Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3557–68.
- Breslavsky A, Frand J, Matas Z, et al. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 970–5.
- Yin X, Yan L, Lu Y, et al. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25: 71–7.
- Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels: results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 644–9.
- Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–54.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–7.
- Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821–30.
- Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Schmitt EB, Nahas-Neto J, E. Nahas A. P. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric*, 2020; 23(1): 24–31.

Для цитирования: Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Царькова А.В. Витамин D улучшает профиль риска метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. Медицинский алфавит. 2020 (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.

For citation: Zaidieva Ya. Z., Balan V. E., Tsar'kov A. V. Vitamin D supplementation improves metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Medical alphabet*. 2020 (16): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-31-38>.



Результаты применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности (обзор литературы)

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

Results of vitamin and mineral complexes' use during pregnancy (literature review)

I. V. Kuznetsova

Higher Medical School, Moscow, Russia

Резюме

Целью настоящего обзора стало изучение влияния приема витаминно-минеральных комплексов (ВМК) беременными женщинами на акушерские и перинатальные исходы. Для проведения анализа был осуществлен поиск зарубежных и отечественных публикаций в международной системе цитирования PubMed, опубликованных за последние 15 лет. Результаты анализа показали, что применение ВМК в течение 3 месяцев до зачатия и во время беременности снижает риски внутриутробных аномалий и улучшает прогноз постнатального развития потомства. Кроме того, прием ВМК в период гестации снижает частоту железодефицитной анемии беременных, внутрипеченочного холестаза беременных, преэклампсии, макросомии, низкой массы тела новорожденного, преждевременных родов и послеродовых кровотечений. Использование многокомпонентных ВМК имеет преимущества перед приемом только фолиевой кислоты и железа. Заключение. Прием ВМК в период беременности может значительно уменьшить риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Применение комплексных препаратов особенно важно на этапе прекоцепции и ранних сроках беременности, но его желательно продолжать до окончания беременности и лактации.

Ключевые слова: витаминно-минеральные комплексы, неблагоприятные исходы беременности, пренатальное программирование, внутриутробные пороки развития, макросомия, низкая масса тела новорожденного, железодефицитная анемия беременных, преэклампсия, преждевременные роды.

Summary

The purpose of this review was to study the effect of the intake of vitamin and mineral complexes (VMC) by pregnant women on obstetric and perinatal outcomes. To carry out the analysis, a search was carried out in foreign and domestic publications in the international citation system PubMed, published over the past 15 years. The results of the analysis showed that the use of VMC within 3 months before conception and during pregnancy reduces the risks of intrauterine abnormalities and improves the prognosis of postnatal development of offspring. In addition, taking VMC during gestation reduces the incidence of iron deficiency anemia in pregnant women, intrahepatic cholestasis of pregnant women, preeclampsia, macrosomia, low birth weight, premature birth and postpartum hemorrhage. The use of multicomponent VMC has advantages over taking only folic acid and iron. Conclusion. Taking an VMC during pregnancy can significantly reduce the risk of adverse obstetric and perinatal outcomes. The use of complex drugs is especially important at the stage of preconception and early pregnancy, but it is advisable to continue until the end of pregnancy and lactation.

Key words: vitamin and mineral complexes, adverse pregnancy outcomes, prenatal programming, intrauterine malformations, macrosomia, low birth weight, iron deficiency anemia of pregnant women, pre-eclampsia, premature birth.

Особый физиологический период жизни женщины – беременность – требует особого отношения к обеспечению гестационного процесса и развития плода. Недостаток питательных веществ может серьезно нарушать течение беременности и приводить к врожденным дефектам развития плода, акушерским осложнениям, негативно влиять на здоровье матери и ребенка, в том числе отсроченно, через много лет после родов [1].

В течение многих лет главным предметом интереса медицинского сообщества в контексте микронутриентного обеспечения беременности была фолиевая кислота. Действительно, значение этого вещества для нормального течения беременности и развития плода трудно переоценить [2].

Понятие «фолат» обобщает группу водорастворимых веществ, играющих незаменимую роль в регуляции цикла одноуглеродных кислот и биосинтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [3, 4]. Нарушение этого процесса в результате фолатного дефицита ведет к формированию дефектов нервной трубки (ДНТ) и других аномалий плода [5], а избыток гомоцистеина, накапливающегося из-за недостаточного метилирования,

становится причиной эндотелиальной дисфункции и ее последствий в виде гестационных осложнений [6, 7]. Эти данные диктуют необходимость дотации фолиевой кислоты, которая должна начинаться не менее чем за 3 месяца до зачатия и продолжаться не менее чем до 12 недель гестации, оптимально – до окончания грудного вскармливания [8–10].

Для профилактики ДНТ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ежедневный прием 400 мкг фолатов [11]. Две формы витаминной добавки – фолиевая кислота и L-5-метилтетрагидрофолат – хорошо изучены по фармакологическим характеристикам, клинической эффективности в отношении профилактики аномалий развития и осложнений гипергомоцистеинемии, безопасности использования и могут использоваться в повседневной практике [12, 13].

Однако потребности организма беременной женщины не исчерпываются дотацией фолиевой кислоты. Оптимальное снижение риска гестационных и перинатальных осложнений обеспечивается целым рядом микронутриентов [14]. Цикл одноуглеродных кислот в том числе поддерживается несколькими представи-

телями витаминов группы В, и их дефицит не менее значим в развитии осложнений, привычно связываемых с фолатной недостаточностью [15].

Роль витаминов группы В, представленных рибофлавином, пиридиксином, цианокобаламином, ниацином и др., не исчерпывается «помощью» фолатам. В частности, витамины В₆ и В₁₂ столь же необходимы для функционирования цикла однокислотных кислот, экспрессии генов, ответственных за метаболизм и развитие нервной системы [16] и предотвращения гипергомоцистеинемии, отрицательно влияющей на эндотелиальную функцию и приводящей к повышению риска синдрома задержки роста плода (СЗРП) и преждевременных родов, как и фолиевая кислота.

Другие витамины, например витамин А, обладают пластической функцией, влияя через экспрессию генов как на рост плаценты, так и на рост тканей и органов плода [17]. Следует заметить, что витамин А играет важную роль в развитии легких и зрения у недоношенных младенцев, и это особенно значимо в профилактике перинатальных осложнений у женщин с угрозой преждевременных родов.

Витамины-антиоксиданты С и Е играют незаменимую роль в развитии и функционировании фетоплацентарного комплекса [18]. Осложнения беременности, как известно, начинают формироваться с ранних этапов гестации, и окислительный стресс в этот период становится ключевым патогенетическим механизмом развития преэклампсии, СЗРП и преждевременных родов [19]. Прием витаминов С и Е, вместе или по отдельности, в дозах, соответствующих суточной потребности, достоверно снижает риск осложнений, связанных с фетоплацентарной недостаточностью [20, 21]. Помимо этого, витамин Е защищает новорожденных от заболеваний, связанных с окислительным стрессом, например последствий гемолитической анемии. Применение токоферола ацетата уменьшало риск ретинопатии и внутричерепного кровоизлияния у недоношенных младенцев, а также риск внутриутробных пороков развития сердечно-сосудистой системы [22].

С другой стороны, показана связь между врожденным пороком сердца у ребенка и получением матерью избыточного количества витамина Е [22]. Этот факт следует учитывать в планировании дотации витамина и предпочтительном использовании доз токоферола ацетата в пределах суточной потребности, то есть тех доз, которые содержатся в ВМК, предназначенных для беременных женщин.

Антиоксидантную систему замыкают цинк и селен – микроэлементы, необходимые для профилактики окислительного стресса и формирования оптимального метаболического статуса. Роль цинка особенно велика на первых этапах гестации: острый дефицит минерала компрометирует эпигенетическое программирование ооцита и нарушает ранний эмбриогенез [23]. В течение всей беременности цинк участвует в продукции инсулина, адренокортикотропного гормона, гормона роста и гонадотропинов, обеспечивает синтез рецепторов половых стероидов. Дефицит микроэлемента связан с самопроизвольным выкидышем и СЗРП. Низкие уровни цинка в материнском кровотоке в I триместре беременности ассоциировались с низкой массой тела новорожденного [24]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, посвященном взаимосвязи сниженных уровней меди и селена с рождением маловесных детей [25].

Как и цинк, селен является важным звеном антиоксидантной системы и мощным эпигенетическим регулятором [26]. Активное участие селена в процессе развития фетоплацентарного комплекса не подвергается сомнению, и недостаток микроэлемента в пище связан с риском гестационных осложнений, а также низким весом новорожденного [27]. Беременной женщине следует потреблять около 60 мкг селена в сутки, причем с пищей мы получаем примерно половину этой дозы. Достаточная дотация селена связана с достоверным снижением риска рождения маловесного ребенка (ОШ = 0,39; 95 % ДИ: 0,22–0,69) [28]. Не стоит пренебрегать и другими микроэлементами в составе ВМК, играющими значимую роль в оптимальном развитии плода и предотвращении гестационных осложнений [29].

Наиболее изученный ВМК наиболее предпочтителен для рекомендаций Элевит более 36 лет подтверждает свою эффективность в клинических исследованиях



Среди минералов, безусловно, наибольшее внимание уделяется железу, что закономерно. Распространенность в мире железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных женщин составляет от 20 до 80 % [30]. Спектр нарушений, связанных с дефицитом железа как у беременных, так и их потомства, велик и не исчерпывается последствиями гипоксии, вызванной анемией [31]. Железодефицит матери может приводить к развитию ЖДА у младенцев и маленьких детей, а также увеличивать риски преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, послеродового кровотечения, мертворождения и низкой массы тела новорожденных [32].

Бесспорно, профилактика железодефицитных состояний в период беременности имеет большое значение для здоровья матери, плода и новорожденного. Поэтому добавки, содержащие 30–60 мг элементного железа, рекомендуются ВОЗ повсеместно – и в регионах с высокой распространенностью ЖДА, и в более благополучных странах [33].

Менее очевидны, но от этого не менее значимы последствия дефицита магния у беременных женщин [34]. Среди них повышение риска гипертензивных осложнений, преждевременных родов, гестационного диабета [35] и неблагоприятные перинатальные исходы. Дефицит кальция, антагониста магния, связан с похожими осложнениями – увеличением риска гестационной гипертензии, преждевременных родов, рождения маловесных детей [36].

Особое место в ряду микронутриентных дефицитов занимает недостаточность витамина D. В настоящее время доказана взаимосвязь сниженных уровней витамина D в крови с риском гестационного диабета, преэклампсии и преждевременных родов [37].

Теоретически, дополнительные микронутриенты можно получить из пищевых продуктов, тщательно вымеряя их необходимые количества и увеличивая потребление в зависимости от статуса «до беременности» или «во время беременности», но в реальной жизни подобный подход неосуществим в отношении большинства витаминов и минералов. В связи с этим нормальной практикой считается прекоцепционное насыщение организма витаминами и минералами и продолжение микронутриентной поддержки во время беременности и лактации, исходя из норм потребления питательных веществ [38].

Исследования, посвященные эффектам применения ВМК, демонстрируют снижение риска преждевременных родов, уменьшение частоты внутриутробных пороков развития, сокращение доли детей, рожденных с низкой массой тела, уменьшение перинатальной смертности и другие положительные исходы как среди здоровых женщин, так и в группах риска [39, 40]. Представляет интерес одна из недавно опубликованных работ, оценившая пользу применения ВМК сравнительно с отсутствием применения или использованием только фолиевой кислоты. Это крупное ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае [41], включило 8286 женщин, из которых 5301 (64%) принимали ВМК, главным образом Элевит Пронаталь, а 2985 (36%) беременных

Ретроспективное когортное исследование применения поли-витаминов в период беременности и исходов беременности

Цель: изучение профилактического влияния перигравидарного приема ВМК (Элевит) на неблагоприятные исходы беременности.

Участницы 8 286 беременных
Изучалось влияние ВМК на частоту осложнений беременности:

- железодефицитная анемия;
- преэклампсия;
- преждевременные роды;
- послеродовых кровотечений;
- низкая масса тела новорожденного;
- макросомия;
- внутрипеченочный холестаз;

Shi Lin, Liu Xinghui, Chen Peng, Gao Yan, Sun Jianli, JinChao. Retrospective of multivitamin supplementation during pregnancy and pregnancy outcomes array research. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics Vol. 36, Issue 2, February 2020. 3.177-181.

Ретроспективное когортное исследование применения поли-витаминов в период беременности и исходов беременности

В течение всей беременности (n = 8626)	Принимали ВМК (n = 5301)	Не принимали ВМК (n = 2985)
Fe-дефицитная анемия	1,2 %	25,3 %
Преэклампсия	0,5 %	1,2 %
Макросомия	3,8 %	4,8 %
П/р кровотечения	3,2 %	7,9 %

В ранних сроках беременности (n=8626)	Принимали ВМК (n = 3929*)	Не принимали ВМК (n = 4357*)
Fe-дефицитная анемия	1,3 %	17,6 %
Преэклампсия	0,3 %	1,1 %
В/п холестаз	3,4 %	5,3 %
Преждевременные роды	3,7 %	5,4 %
П/р кровотечения	3,8 %	5,8 %
Вес при рождении	2,7 %	3,7 %

Shi Lin, Liu Xinghui, Chen Peng, Gao Yan, Sun Jianli, JinChao. Retrospective of multivitamin supplementation during pregnancy and pregnancy outcomes array research. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics Vol. 36, Issue 2, February 2020. 3.177-181.

Ретроспективное когортное исследование применения поли-витаминов в период беременности и исходов беременности

ВЫВОДЫ АВТОРОВ

- прием поливитаминов при беременности может значительно уменьшить риск неблагоприятных исходов беременности
- применение поливитаминов особенно важно на ранних сроках беременности.

Shi Lin, Liu Xinghui, Chen Peng, Gao Yan, Sun Jianli, JinChao. Retrospective of multivitamin supplementation during pregnancy and pregnancy outcomes array research. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics Vol. 36, Issue 2, February 2020. 3.177-181.

не использовали ВМК, причем прием только фолиевой кислоты интерпретировался как неприменение ВМК. Авторы исследования получили результаты, согласно которым прием сбалансированного комплекса витаминов и минералов существенно улучшал исходы беременности как для матери, так и для ребенка.

Частые неблагоприятные исходы беременности, потенциально связанные с микронутриентным дефицитом, включают ЖДА, преэклампсию, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), гестационный диабет, преждевременные роды, послеродовое кровотечение, макросомию плода и низкую массу тела (маловесность) новорожденных.

Многочисленные исследования показали, что дотация железа может увеличить запасы микроэлемента в организме матери и улучшить исходы как по течению беременности, так и по здоровью плода и новорожденного [42, 43]. Однако для успешной профилактики железодефицитных состояний во время беременности недостаточно только железа – для его оптимального усвоения и метаболизма требуются витамины группы В, аскорбиновая и фолиевая кислоты [44].

Сравнение частоты ЖДА у беременных, не принимавших и принимавших ВМК, показало значимое снижение показателя при использовании содержащего 60 мг железа комплекса Элевит Пронаталь (1,2 по сравнению с 25,3 %; $p < 0,01$) [41]. Раннее начало приема ВМК также было связано со значимой редукцией частоты ЖДА (1,3 по сравнению с 17,6 %; $p < 0,01$). Наличие в анамнезе женщин анемии, заболеваний иммунной системы и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта не мешало эффективному снижению риска ЖДА. Исходя из полученных данных, авторы делают вывод, что ВМК, содержащий 60 мг железа, позволяет удовлетворить потребность в микроэlemente у большинства беременных женщин.

Серьезным осложнением беременности является преэклампсия, риск развития которой также связан с некоторыми микронутриентными дефицитами.

Прием ВМК во время беременности, особенно на ее ранних сроках, достоверно снижает частоту преэклампсии, причем одна фолиевая кислота не демонстрирует статистически значимой редукции риска. Особенно ценно применение ВМК прекоцепционно или на ранних гестационных сроках. Использование ВМК Элевит Пронаталь в течение месяца и более на любом сроке беременности снижало риск преэклампсии по сравнению с женщинами, не применявшими ВМК или принимавшими только фолиевую кислоту: частота преэклампсии составила 0,5 против 1,2 % соответственно [41]. Прием ВМК на ранних сроках беременности сопровождался еще более выраженным эффектом: 0,3 против 1,1 % [41]. В другом исследовании было установлено снижение частоты преэклампсии при использовании ВМК у женщин с избыточной массой тела и ожирением, составляющих группу риска по развитию этого заболевания [45]. У женщин, имевших до беременности индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м^2 и более, прием ВМК на ранних сроках беременности сопровождался снижением риска преэклампсии при ОШ, равном 0,67, и 95 % ДИ, равном 0,14–0,75. Интересно, что у женщин с избыточной массой тела (ИМТ ниже 30 кг/м^2) риск преэклампсии редуцировался на 55 %, а при значениях ИМТ, соответствующих ожирению, снижение риска

было еще более существенным и достигало 62 % [45]. Таким образом, прием ВМК связан с сокращением вероятности преэклампсии в популяции беременных женщин в целом, но особые преимущества получают женщины группы риска. Разработка индивидуального плана ведения таких пациенток должна включать обязательное применение витаминов и минералов в соответствии с предполагаемыми механизмами развития преэклампсии. Для женщин с избыточной массой тела следует акцентировать внимание на микронутриентах, влияющих на углеводный и жировой метаболизм.

Важно заметить, что коррекция метаболических расстройств у беременной женщины не только снижает риск преэклампсии и других гестационных осложнений, но и улучшает перинатальные исходы, в частности рождение детей с аномально высокой или низкой массой тела.

Макросомия плода устанавливается при массе тела новорожденного, превышающей 4000 г. В клинических исследованиях были показаны корреляции макросомии плода с дефицитами тех или иных микронутриентов. Например, в организме новорожденных с избыточным весом уровни витамина D оказались ниже, чем у детей с нормальной массой тела [46]. Помимо недостаточности витамина D, в формировании макросомии могут принимать участие и другие микронутриентные дефициты.

Основу макросомии плода, как и ожирения во взрослой жизни, составляют качественный голод и формирование инсулинорезистентности в попытке запастись питательными веществами [47]. Поэтому особый интерес в профилактике макросомии представляет дотация микронутриентов, позволяющих предотвратить метаболические расстройства у матери и новорожденного: витамины группы В [2], магний [48], кальций, витамин D [49] и др.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (РПКИ) [50] было продемонстрировано, что дополнительное применение кальция и витамина D во время беременности значимо уменьшало частоту гестационного диабета (23,3 по сравнению с 63,3 %; $p = 0,002$) и частоту макросомии плода (0,0 по сравнению с 13,3 %; $p = 0,03$). В ретроспективном когортном исследовании было установлено, что регулярный прием беременными женщинами ВМК Элевит Пронаталь, содержащего кальций и витамин D в пределах суточной потребности, снижал риск макросомии плода на 38 % [41].

Масса тела новорожденного считается низкой, если на момент рождения она менее 2500 г. Как и макросомия, задержка роста плода и низкий вес при рождении реализуются через эпигенетические механизмы и ассоциируются с нарушением метилирования ряда генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма [51]. Одной из причин эпигенетических поломок является дефицит микронутриентов – участников процесса метилирования генома, а именно фолиевой кислоты и других витаминов группы В [2]; магния – важнейшего регулятора энергетических процессов в организме [48, 52], кальция

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ



**ПРЕПАРАТ ДЛЯ УСИЛЕННОЙ
ПОДДЕРЖКИ ЖЕНЩИН
С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВПР
И ГИПОВИТАМИНОЗОВ**

**800 мкг фолиевой кислоты,
оптимальные дозы
витамина D и железа**



L.RU.MKT.CC.05.2020.3211

ВПР — врожденные пороки развития.

Элевит® Пронаталь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь. Побочное действие: возможны аллергические реакции к компонентам препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. Особые указания: необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки. Рег. номер: П N015 935/01, инструкция по применению от 03.12.2018. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, www.bayer.ru

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



ЭЛЕВИТ®

для каждого этапа развития ребенка

специально разработан для женщин с низким
риском развития ВПР и осложнений беременности

(возраст до 35 лет / ИМТ менее 30 кг/м² / гемоглобин ≥ 120 г/л)

1 ТРИМЕСТР



**Формирование
органов ребенка,
его сердца и мозга**

- метафолин
- йод
- железо
- витамин D

2-3 ТРИМЕСТРЫ



**Развитие органов
ребенка, в том числе
сердца и мозга**

- два самых полезных
типа омега-3*:
ЭПК и ДГК
- йод
- железо

КОРМЛЕНИЕ



**Развитие зрения,
мозга и иммунитета
после рождения**

- омега-3
- йод
- витамин А

ИМТ – индекс массы тела, ВПР - врожденные пороки развития

* По данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

L.RU.MKT.CC.06.2020.3241

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

и витамина D [49, 53]. Было также установлено, что для маловесных новорожденных характерна недостаточность жирорастворимых витаминов А и Е [54]. С другой стороны, прием ВМК Элевит Пронаталь на ранних сроках беременности уменьшал риск низкой массы тела при рождении почти на 17 % [41].

Макросомию плода и низкий вес при рождении не следует недооценивать. Нарушения антенатального развития, приводящие к дефициту или избытку массы тела у новорожденного, способны нарушать метаболическую стабильность, снижать адаптационные возможности организма, реализующиеся через деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем. Это программирует постнатальную заболеваемость и становится фактором риска различных патологических процессов у взрослых лиц [55, 56].

Осложнением беременности, значительно ухудшающим перинатальные исходы, является внутрипеченочный холестаз (ВХБ). Заболевание обычно манифестирует в III триместре беременности и является одной из основных причин таких осложнений, как преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром (РДС), асфиксия новорожденных и антенатальная гибель плода [57, 58]. У пациенток с ВХБ прослеживается тенденция к дефициту витамина D в организме [59].

Прием ВМК на ранних сроках беременности снижал риск ВХБ на 43 % [41], причем более позднее начало использования ВМК не было ассоциировано с редукцией частоты заболевания. Вероятно, это обусловлено более длительным и заблаговременным приемом витаминов и минералов, оказывающих протективное действие на печень, в том числе витамина D.

Частой причиной неонатальной смертности является недоношенность [60] в результате преждевременных родов. В исследованиях было установлено, что у женщин, принимавших ВМК во время беременности, риск преждевременных родов снижается [61]. В частности, использование ВМК Элевит Пронаталь на ранних сроках беременности сокращало риск преждевременных родов почти на 20 % [41].

Частым и серьезным осложнением родов и одной из главных причин материнской смертности, на долю которой в мире приходится 20 % смерти рожениц [62], является послеродовое кровотечение. В свою очередь, основной причиной послеродового кровотечения признаются атония матки и нарушение свертывающей системы крови, к которым предрасполагают различные физиологические и патологические факторы, в числе которых преэклампсия, макросомия плода, большое число родов, плацентарная недостаточность и др.

Прием ВМК во время беременности уменьшает риск преэклампсии и макросомии плода, что позволяет надеяться на снижение частоты послеродового кровотечения. Действительно, ретроспективное когортное исследование, выполненное в Китае [41], где частота послеродовых кровотечений и летальность от них выше, чем в среднем по миру [63], продемонстрировало достоверную редукцию риска послеродового кровоте-

ния на 58 % у женщин, принимавших ВМК во время беременности. Фактор времени начала приема ВМК не играл существенной роли в положительном влиянии на частоту данного осложнения. Вероятно, у части женщин прием ВМК во время беременности снижал риск послеродового кровотечения вследствие предотвращения преэклампсии и макросомии плода. Для подтверждения самостоятельного влияния приема ВМК на частоту послеродового кровотечения необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, применение ВМК во время беременности может значительно снизить риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, причем наилучшие результаты достигаются при начале приема на ранних сроках гестации. Витамины и минералы значимы для физического и психического пренатального и постнатального развития ребенка, а также для физического здоровья беременной женщины [64]. Высокая распространенность недостаточного поступления в организм витаминов и минералов обуславливает необходимость добавления женщинами к рациону своего питания эссенциальных веществ с учетом их меняющейся потребности во время беременности. Акушеры-гинекологи также должны стремиться оптимизировать перинатальную медицинскую помощь и давать своевременные и рациональные рекомендации по питанию и дотации микронутриентов с целью предотвращения и уменьшения риска неблагоприятных гестационных исходов и для улучшения здоровья беременных женщин и их потомства.

Список литературы

1. Myatt L, Thornburg KL. Effects of Prenatal Nutrition and the Role of the Placenta in Health and Disease. *Methods Mol Biol*. 2018; 1735: 19–46.
2. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13: 121–127.
3. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014; 44(5): 480–488.
4. Lan X, Field MS, Stover PJ. Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2018; 10 (6): e1426.
5. Pei P, Cheng X, Yu J, Shen J, Li X, Wu J, Wang S, Zhang T. Folate deficiency induced H2A ubiquitination to lead to downregulated expression of genes involved in neural tube defects. *Epigenetics Chromatin*. 2019; 12 (1): 69.
6. Bergen NE, Jaddoe VVW, Timmermans S, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. *BJOG* 2012; 119: 739–751.
7. Li B, Zhang X, Peng X, Zhang S, Wang X, Zhu C. Folic Acid and Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1284.
8. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Росс Вестн Акуш-Гинеко*. 2015; 15 (1): 24–31.
9. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019; 9 (Suppl 2): S424–S433.
10. van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018; 80: 73–84.
11. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.
12. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (8): 535–548.
13. Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1414 (1): 59–71.
14. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 60–64.
15. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017; 96 (6): 384–389.
16. Sable P, Kale A, Joshi A, Joshi S. Maternal micronutrient imbalance alters gene expression of BDNF, NGF, TRKB and CREB in the offspring brain at an adult age. *Int J Dev Neurosci*. 2014; 34: 24–32.

17. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1243–1262.
18. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013; 18: 8–11. DOI: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6
19. Ghomian N, Hafizi L, Takhi Z. The role of vitamin C in prevention of preterm premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J*. 2013; 15 (2): 113–116.
20. Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD004069. DOI: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
21. Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD004072. DOI: 10.1002/14651858.CD004072.pub3.
22. Gilboa SM, Lee KA, Cogswell ME, et al. Maternal intake of vitamin E and birth defects, national birth defects prevention study, 1997 to 2005. *Clin Molecul Teratol* 2014; 100 (9): 647–657.
23. Tian X, Diaz F. Acute dietary zinc deficiency before conception compromises oocyte epigenetic programming and disrupts embryonic development. *Dev Biol*. 2013; 376: 51–61.
24. Xiang HY, Liang CM, Yan SQ, et al. The relationship of maternal and umbilical cord blood zinc level associated with newborn birth weight: a birth cohort study. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018; 52 (10): 1008–1012.
25. Mistry HD, Kurlak LO, Young SD, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Matern Child Nutr*. 2014; 10 (3): 327–334.
26. Hu Y, McIntosh GH, Le Lu RK, Nyskohus LS, Woodman RJ, Young GP. Combination of selenium and green tea improves the efficacy of chemoprevention in a rat colorectal cancer model by modulating genetic and epigenetic biomarkers. *PLoS ONE*. 2013; 8: e64362.
27. Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal. *Anthropometry – secondary analysis from the ROLLO study*. *Nutr J*. 2015; 14: 105.
28. Martínez-Galliano JM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, González-Mata G, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M. Maternal dietary consumption of legumes, vegetables and fruit during pregnancy, does it protect against small for gestational age? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18: 486.
29. Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N, Goto C, Tokudome Y, Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013; 59 (4): 281–288. DOI: 10.3177/jnsv.59.281.
30. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2015; 52 (4): 339–347.
31. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S, Khaskheli FK. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pak J Med Sci* 2016; 32 (3): 630–634.
32. Divakar H. Iron-deficiency anemia in pregnant women: what preventing practitioners from using IV iron sucrose. *Int J Infertil Fetal Med*. 2012; 3 (1): 1–7.
33. Weekly iron and folic acid supplementation programmes for women of reproductive age: an analysis of best programme practices. Manila, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. 2011.
34. Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 49–79. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8_3.
35. Goker TU, Tasdemir N, Kilic S, et al. Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79 (1): 19–24.
36. Khoushabi F, Shadan MR, Miri A, Sharifi-Rad J. Determination of maternal serum zinc, iron, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy. *Mater Sociomed*. 2016; 28 (2): 104–107.
37. Hanson C, Jones G, Lyden E, et al. Vitamin D metabolism in the premature newborn: a randomized trial. *Clin Nutr* 2016; 35 (4): 835–841.
38. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 27–31.
39. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (3): 906–912.
40. Wallenstein MB, Shaw GM, Yang W, Carmichael SL. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatr Res*. 2013; 74 (4): 457–465.
41. Lin Sh, Xinghui L, Peng Ch, Yan G, Jianli S, Chao J. Retrospective cohort study of supplemental multivitamins during pregnancy and pregnancy outcome. *Chin J Pract Gynaecol Obstet* 2020; 36 (2). DOI: 10.19538/j.fk2020020120
42. Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, et al. Effects of iron deficiency on neonatal behavior at different stages of pregnancy. *J Early Hum Dev* 2011; 87 (3): 165–169.
43. Titaley CR, Dibley MJ, Roberts CL, et al. Iron and folic acid supplements and reduced early neonatal deaths in Indonesia. *J Bull World Health Organ* 2010; 88 (7): 500–508.
44. Achebe MM, Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017; 129 (8): 940–949.
45. Vanderlelie J, Scott R, Shibl R, et al. First trimester multivitamin mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women. *Maternal Child Nutrition* 2014; 14: 428.
46. Yilmaz S, Aktulay A, Demirtas C, et al. Low cord blood serum levels of vitamin D: cause or effect of fetal macrosomia? *Clin Experimental Obstet Gynecol* 2015; 42 (4): 501–504.
47. Obesity Group of the Endocrinology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Expert Consensus on the Prevention and Treatment of Adult Obesity. *Chin J Endocrinol Metab* 2011; 27 (9): 711–717.
48. Wang J, Persuette G, Olendzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary 2013; 5 (10): 3010–3019.
49. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57 (9): 1798–1806.
50. Maryam K, Zatollah A, Maedeh AD, et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutr* 2015; 19 (1): 156–163.
51. Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenet*. 2016; 8: 22.
52. Takaya J, Ihara A, Okihara H, Kaneko K. Magnesium deficiency in pregnant rats alters methylation of specific cytosines in the hepatic hydroxysteroid dehydrogenase-2 promoter of the offspring. *Epigenetics*. 2011; 6: 573–578.
53. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenet*. 2011; 2: 55.
54. Kositamongkol S, Suthutvoravut U, Chongviriyaphan N, et al. Vitamin A and E status in very low birth weight infants. *J Perinatal* 2011; 31 (7): 471–476.
55. Бушуева Э.В., Герасимова А.И. Мониторинг физического развития детей раннего возраста в зависимости от массы тела при рождении. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2010; 2: 21–23.
56. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17 (6): 507–516.
57. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59 (4): 1482–1491.
58. Wikström M, Shemer E, Marschall H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120 (6): 717–723.
59. Wikström SE, Marschall HU. Decreased 1, 25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (11): 1420–1423.
60. Kamath-Rayne BD, Defranco EA, Chung E, et al. Subtypes of preterm birth and the risk of postneonatal death. *J Pediatr* 2013; 162 (1): 28–34.
61. Johnston EO, Sharma AJ, Abe K. Association between maternal multivitamin use and preterm birth in 24 states, pregnancy risk assessment monitoring system, 2009–2010. *Maternal Child Health J* 2016; 20 (9): 1825–1834.
62. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2 (6): e323–333.
63. Liu X, Yang H. Assessment of measures to prevent and treat postpartum haemorrhage. *Chin J Perinatal Med* 2013; 16 (8): 449–451.
64. Gai D, Feng X. New model of drug safety and pharmaceutical services for pregnant women during pregnancy. *Pract Pharm Clin Remed* 2019; 22 (11): 1121–1124.

Для цитирования: Кузнецова И.В. Результаты применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-39-46>.

For citation: Kuznetsova I.V. Results of vitamin and mineral complexes' use during pregnancy (literature review). *Medical alphabet*. 2020 (16): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-39-46>.



Опыт использования time-lapse – микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ

Н. В. Сараева, н.с., соискатель кафедры акушерства и гинекологии ИПО¹, ассистент кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики¹, врач – акушер-гинеколог (репродуктолог)², зав. отделением ЭКО²

Н. В. Спиридонова, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО¹

М. Т. Тугушев, к.м.н., зав. кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики¹, гл. врач²

О. В. Шурыгина, д.м.н., проф., проф. кафедры гистологии и эмбриологии¹, доцент кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики¹

А. И. Синицына, н.с., ассистент кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики¹, врач – акушер-гинеколог²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ЗАО «Медицинская компания ИДК», г. Самара

Experience of using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs

N. V. Saraeva, N. V. Spiridonova, M. T. Tugushev, O. V. Shurygina, A. I. Sinityna

Samara State Medical University, IDK Medical Co. Samara, Russia

Резюме

Для повышения вероятности наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий первостепенное значение имеет возможность выбора эмбриона с наивысшим потенциалом имплантации. Один из инструментов выбора качественного эмбриона на перенос – использование time-lapse – микроскопии (TLM). Целью работы было оценить преимущества использования TLM при переносе одного эмбриона на 5-е сутки культивирования в программах ЭКО и ИКСИ. У 282 пациенток выбор и перенос эмбриона проведены с использованием системы TLM (группа исследования); у 461 пациентки – с использованием традиционного культивирования (группа контроля). Проведена оценка качества переносимых эмбрионов, частоты наступления клинической беременности и частоты родов. Группы не различались по соотношению циклов ЭКО и ИКСИ, среднему возрасту, фактору бесплодия. Доля эмбрионов отличного качества на перенос составила 77,0% в основной группе и 65,1% – в группе контроля ($p = 0,001$). В подгруппе с получением восьми и менее ооцитов отмечена тенденция к получению эмбрионов более высокого качества в основной группе ($p = 0,052$). В подгруппе девяти и более ооцитов распределение перенесенных эмбрионов по качеству не различалось между изучаемыми группами. Частота наступления клинической беременности составила 60,2% в основной группе и 52,9% – в контрольной ($p = 0,057$). Доля родов составила 45,0% в основной группе и 39,9% – в группе контроля ($p > 0,050$).

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, перенос одного эмбриона, перенос бластоцисты, time-lapse – микроскопия.

Summary

In order to increase the pregnancy rate in the assisted reproductive technology, the selection of one embryo with the highest implantation potential it is very important. Time-lapse microscopy (TLM) is a tool for selecting quality embryos for transfer. This study aimed to assess the benefits of single-embryo transfer of autologous oocytes performed on day 5 of embryo incubation in a TLM-equipped system in IVF and ICSI programs. Single-embryo transfer following incubation in a TLM-equipped incubator was performed in 282 patients, who formed the main group; the control group consisted of 461 patients undergoing single-embryo transfer following a traditional culture and embryo selection procedure. We assessed the quality of transferred embryos, the rates of clinical pregnancy and delivery. The groups did not differ in the ratio of IVF and ICSI cycles, average age, and infertility factor. The proportion of excellent quality embryos for transfer was 77.0% in the main group and 65.1% in the control group ($p = 0.001$). In the subgroup with receiving eight and less oocytes we noted the tendency of receiving more quality embryos in the main group ($p = 0.052$). In the subgroup of nine and more oocytes the quality of the transferred embryos did not differ between two groups. The clinical pregnancy rate was 60.2% in the main group and 52.9% in the control group ($p = 0.057$). The delivery rate was 45.0% in the main group and 39.9% in the control group ($p > 0.050$).

Key words: assisted reproductive technology, single-embryo transfer, time-lapse microscopy.

Введение

Для повышения вероятности наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) первостепенное значение имеет возможность выбора эмбриона с наивысшим потенциалом имплантации. Благодаря этому можно сократить время до достижения беременности и повысить кумулятивный показатель наступления беременности в расчет на один цикл стимуляции [7].

С момента возникновения технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) морфологическая

оценка эмбрионов человека была основным методом, используемым для оценки развития и выбора эмбрионов при переносе. Использование морфологических классификаций на практике оказалось более трудным, чем ожидалось, из-за высокودинамичного характера развития эмбриона. Другими словами, эмбрион, оцененный в 8 часов утра на 2-е сутки развития, может выглядеть совсем по-другому через несколько часов. Следовательно, чрезвычайно сложно интерпретировать данные по морфологии без включе-

ния времени в качестве связанной переменной. Удаление эмбриона из инкубатора для оценки может дать информацию только о сиюминутном его состоянии.

С внедрением в лабораторию ЭКО time-lapse – технологии, или TLM (электронной микроскопии с временным интервалом), – современного метода выбора эмбриона для переноса, наступила новая эра эмбриологии. Благодаря этой методике на сегодняшний день возможна континуум-оценка морфологии эмбрионов, то есть

с фиксацией изображения каждые несколько минут [3]. Авторы текущих ретроспективных и проспективных исследований подчеркивают и преимущество этой технологии с многообещающими результатами [2, 10], и отсутствие различий по сравнению с морфологической оценкой качества эмбрионов [9, 4].

Цель исследования: оценить преимущества использования time-lapse – микроскопии при переносе одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ.

Материалы и методы

В исследование были включены 743 женщины с бесплодием, которым проведен перенос одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ на базе ЗАО «Медицинская компания ИДК» (г. Самара) в 2013–2015 годах.

Произведен статистический анализ 743 клинических и эмбриологических протоколов пациенток с помощью статистического пакета SPSS 21 (лицензия № 20130626–3; IBM, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США).

Критерии включения в исследование: программы ЭКО и ИКСИ; циклы с использованием собственных ооцитов; перенос одного эмбриона на 5-е сутки культивирования; толщина эндометрия 8 мм и более на день переноса эмбриона.

Критерии исключения: циклы с использованием донорских ооцитов; циклы с переносом размороженного эмбриона; перенос эмбрионов на 3-и сутки культивирования; перенос двух эмбрионов; толщина эндометрия менее 8 мм на день переноса эмбриона.

В группу исследования вошли 282 пациентки с переносом одного эмбриона с использованием TLM. Группу контроля составили 461 пациентка с переносом одного эмбриона с использованием метода традиционного культивирования и выбора эмбриона для переноса.

Эмбриологический этап программы в группе исследования проводили с использованием видеосистемы наблюдения за развитием эмбрионов Primovision (Vitrolife, Швеция). В обеих группах для оценки качества эмбрионов использовали буквенно-цифровую систему, разработанную Gardner и Schoolcraft в 1999 году [6].

Дополнительно в группе исследования выбор эмбрионов на перенос проводили на основании их соответствия ключевым морфодинамическим параметрам системы. В качестве ключевых событий деления оценивали параметры: время первого дробления; интервал времени между первым и вторым дроблением; время второго дробления; время третьего дробления; время формирования бластоцисты. Если все параметры соответствовали референсным значениям, то такой эмбрион выбирали для переноса (референс-положительный эмбрион; 140 пациенток). В том случае, если один или несколько параметров деления не соответствовало референсному значению, выбор эмбриона на перенос осуществляли дополнительно на основании стандартной морфологической оценки (референс-отрицательный эмбрион; 142 пациентки).

В обеих группах культивирование проводили с использованием универсальной среды Continuous Single Culture (Irvine Scientific, США). Оценку качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования проводили через 116–118 часов после оплодотворения.

Изучаемые параметры: возраст, тип бесплодия, фактор бесплодия, продолжительность бесплодия, качество эмбрионов на перенос, частота клинической беременности, частота родов.

Результаты

Количество пациенток в программах ЭКО и ИКСИ статистически не отличалось между двумя группами. Доля программы ЭКО составила 46,5 % в основной группе и 50,3 % –

в контрольной, доля программы ИКСИ – 53,6 и 49,7 % соответственно ($p > 0,05$).

Средний возраст женщин в основной группе и в группе контроля составил $31,70 \pm 0,24$ и $31,82 \pm 0,20$ года соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах минимальный возраст пациенток был 22 года, максимальный – 44 года.

Поскольку возраст женщины является одним из ключевых факторов, влияющих на результат программы ЭКО и ИКСИ, проведено распределение женщин по четырем возрастным группам. В обеих группах большинство женщин находилось в возрасте до 35 лет: 73,8 – в основной группе и 70,9 – в группе контроля ($p > 0,05$). В этой возрастной группе женщин в программах ЭКО и ИКСИ, по статистике, стабильно высокий процент беременности и родов при низком риске хромосомных aberrаций у плода.

Так как настоящее исследование включало только группу женщин с переносом одного эмбриона, то доля пациенток позднего репродуктивного возраста была ниже, чем в целом в программах ВРТ в ЗАО «МК ИДК» (включая циклы с переносом двух эмбрионов) и по данным литературы [1]. Количественные характеристики возрастных групп представлены в табл. 1.

Первичное бесплодие было у 48,9 % женщин в основной группе и у 46,6 % в группе контроля, вторичное бесплодие – у 51,1 и 53,4 % женщин соответственно ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность бесплодия составила $4,78 \pm 0,19$ года в основной группе и $5,43 \pm 0,17$ – в группе контроля ($p = 0,025$).

Средняя величина порядкового номера настоящей программы составила $1,44 \pm 0,05$ в основной группе и $1,47 \pm 0,04$ – в группе контроля ($p > 0,05$). Согласно утвержденной в ЗАО «МК ИДК» внутренней инструкции порядковый номер программы ЭКО и ИКСИ является одним из критериев выбора количества переносимых эмбрионов. При первой или второй программе ЭКО и ИКСИ и наличии на перенос эмбриона отличного качества пациентке предлагается перенос одного эмбриона.

Мы не получили статистически значимых отличий по факторам бесплодия между двумя группами отдельно в программе ЭКО и в программе

Таблица 1
Характеристика групп по возрасту

		Основная группа		Контрольная группа		p
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Возраст	До 35 лет	208	73,8	327	70,9	0,684
	35–37 лет	52	18,4	86	18,7	
	38–40 лет	17	6,0	38	8,2	
	41 год и старше	5	1,8	10	2,2	

ИКСИ. В программе ЭКО наиболее частой причиной бесплодия в основной и контрольной группах был трубный фактор (55,7 и 55,4 % соответственно). В программе ИКСИ, закономерно, на первом месте был мужской фактор бесплодия: 58,1 % в основной группе и 50,0 % в группе контроля ($p > 0,05$).

Количество полученных ооцитов на пункцию фолликулов в основной группе было $10,40 \pm 0,25$, в группе контроля – $8,39 \pm 0,23$, количество зигот – $7,06 \pm 0,20$ и $5,62 \pm 0,16$ соответственно ($p < 0,05$). В основной группе количество полученных эмбрионов статистически отличалось от контрольной группы: $7,01 \pm 0,20$ и $5,59 \pm 0,16$ соответственно ($p < 0,05$).

Известно, что качество переносимых эмбрионов существенно влияет на вероятность наступления беременности в программах ВРТ. Так, при переносе эмбрионов отличного или хорошего качества показатель частоты наступления клинической беременности значительно выше, чем при переносе эмбрионов удовлетворительного качества [6, 9].

В основной группе получена меньшая доля эмбрионов неудовлетворительного ($p = 0,046$), удовлетворительного ($p = 0,016$) и отличного качества ($p = 0,001$). Доля эмбрионов хорошего качества не отличалась между двумя группами. Таким образом, в основной группе качество эмбрионов на перенос было достоверно выше по сравнению с группой контроля.

В обеих группах в большинстве случаев перенесены эмбрионы хорошего и отличного качества: 95,1 % в основной группе и 87,4 – в группе контроля. Это неудивительно, так как основным критерием для переноса одного эмбриона является наличие на перенос эмбрионов отличного или хорошего качества. В табл. 2 представлено качество перенесенных эмбрионов в обеих группах.

Поскольку количество полученных ооцитов у пациентки влияет на возможность получения эмбрионов отличного и хорошего качества, проведена оценка связи между количеством полученных ооцитов на пункцию и качеством переносимых эмбрионов [5].

В обеих группах было выделено две подгруппы пациенток – подгруппа с получением восьми и менее ооци-

Таблица 2
Распределение перенесенных эмбрионов по качеству

		Основная группа		Контрольная группа		p
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Качество эмбрионов на перенос	Неудовлетворительное	2	0,7	15	3,3	0,046
	Удовлетворительное	12	4,3	43	9,3	0,016
	Хорошее	51	18,1	103	22,3	0,196
	Отличное	217	77,0	300	65,1	0,001

Таблица 3
Распределение перенесенных эмбрионов по качеству в подгруппе с получением восьми и менее ооцитов

		Основная группа		Контрольная группа		p
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Качество эмбрионов на перенос	Неудовлетворительное	2	1,85	12	4,56	0,052
	Удовлетворительное	5	4,63	33	12,55	
	Хорошее	27	25,00	67	25,48	
	Отличное	74	68,52	151	57,41	

Таблица 4
Распределение перенесенных эмбрионов по качеству подгруппе с получением девяти и более ооцитов

		Основная группа		Контрольная группа		p
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
Качество эмбрионов на перенос	Неудовлетворительное			3	1,52	0,210
	Удовлетворительное	7	4,02	10	5,05	
	Хорошее	24	13,79	36	18,18	
	Отличное	143	82,18	149	75,25	

тов на пункцию, и подгруппа с получением девяти и более ооцитов. В основной группе количество пациенток с получением восьми и менее ооцитов было 108 (38,3 %), в группе контроля – 236 (57,1 %); в подгруппе с получением девяти и более ооцитов – 174 (61,7 %) и 198 (43 %) пациенток соответственно ($p < 0,001$).

В подгруппе восьми и менее ооцитов наблюдалась явная тенденция к получению эмбрионов более высокого качества в основной группе, хотя различия были статистически незначимыми (табл. 3).

В подгруппе девяти и более ооцитов распределение перенесенных эмбрионов по качеству не различалось между двумя изучаемыми группами (табл. 4).

Поскольку главным исходом переноса эмбриона являются роды, проведен анализ всех исходов переноса эмбриона: отсутствие беременности, потеря беременности на разных сроках и роды (табл. 5).

Частота клинической беременности была выше при использовании ТЛМ и составила 60,2 % по сравнению с группой контроля (52,9 %), хотя разница была статистически незначимой ($p = 0,057$). Доля родов составила 45,0 % в основной группе и 39,9 –

в группе контроля ($p > 0,05$); доля ранней потери беременности – 14,5 и 12,15 % соответственно ($p > 0,05$).

Мы не получили статистически значимых различий в группе исследования между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой с отрицательным референсным значением в частоте клинической беременности (65,3 и 56,2 % соответственно) и родов (48,4 и 41,0 % соответственно).

Обсуждение результатов

Строго контролируемые и стабильные условия инкубации важны для культивирования эмбрионов, поскольку колебания температуры и pH могут ухудшать их развитие и качество. Технология использования ТЛМ позволяет минимизировать контакт эмбриона с внешней средой, что может быть одним из факторов, обуславливающих его более высокий имплантационный потенциал. Непрерывный мониторинг с короткими промежутками времени дает больше информации о кинетике и морфологии эмбриона по сравнению со стандартной оценкой [3].

В нашем исследовании в группе ТЛМ была больше доля пациенток с пе-

Таблица 5
Исходы переноса эмбрионов у пациенток основной группы и группы контроля

		Основная группа		Контрольная группа		χ^2	Р
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент		
Беременность	Нет	112	39,72	217	47,07	3,8	0,057
	Да	170	60,28	244	52,93		
Исходы	Нет беременности	112	39,72	217	47,07	5,5	0,220
	Ранние потери	41	14,54	56	12,15		
	Поздние потери	2	0,71	4	0,87		
	Преждевременные роды	1	0,35	5	1,08		
	Срочные роды	126	44,68	179	38,83		
Роды	Нет	155	54,96	277	60,09	1,8	0,100
	Да	127	45,04	184	39,91		

переносом эмбрионов отличного качества, что совпадает с данными ряда авторов [8, 10]. Поскольку в нашей работе пациентки по клиническим характеристикам (возрасту, факторам бесплодия, продолжительности бесплодия) не различались между двумя группами, можно предположить, что различие в доле эмбрионов отличного качества связано с отсутствием влияния в группе TLM факторов внешней среды (температуры, света, изменения pH). На наш взгляд, заслуживает внимания и тот факт, что в подгруппе с получением восьми и менее ооцитов (прогностически менее благоприятной в отношении шанса на беременность) мы получили преимущество в группе TLM по качеству эмбрионов на перенос ($p = 0,052$), в то время как подгруппе пациенток с хорошим овариальным резервом преимуществ использования TLM не было.

Отсутствие различий между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой пациенток с отрицательным референсным значением в частоте беременности и родов может быть связано с небольшим количеством морфодинамических параметров, используемых для оценки в указанный интервал времени (2013–2015 годы). В текущих публикациях обсуждается оценка от 10 до 12 морфодинамических параметров деления эмбрионов, что позволяет показать преимущества культивирования в инкубаторах с TLM [7, 3].

По результатам недавнего обзора Cochrane (2995 супружеских пар), отсутствуют убедительные доказательства преимущества TLM по сравне-

нию с традиционным культивированием – отсутствие достоверных различий в частоте случаев наступления клинической беременности (ОШ = 0,95; 95% ДИ: 0,78–1,16) и частоте родов (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 0,92–1,36) [4].

В другом исследовании, напротив, показано преимущество использования TLM по сравнению со стандартной инкубацией и оценкой качества эмбрионов [10]. В этом исследовании сообщается о высокой частоте наступления клинической беременности (51,0 против 39,9%; ОШ = 1,54; 95% ДИ: 1,21–1,97), более низкой частоте ранней потери беременности (15,3 против 21,3%; ОШ 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,94) и высокой частоте случаев живорождения (44,2 против 31,3%; ОШ = 1,67; 95% ДИ: 1,13–2,46).

В обеих группах нашего исследования получена высокая частота наступления клинической беременности (60,2% в группе исследования и 52,9% – в контрольной) и родов (45,0% и 39,9% соответственно), что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния на культуру эмбрионов использования TLM.

Несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных доказательств клинической пользы TLM, разумно предположить, что, по сравнению со статическими наблюдениями, непрерывный мониторинг эмбрионов в стабильных условиях культивирования даст больше информации о развитии эмбрионов, что может улучшить их идентификацию. Для получения весомых доказательств благоприятного эффекта TLM необходимы хорошо организованные рандомизированные контролируемые

исследования, сообщающие о живорождениях и перинатальных исходах. Сейчас сложно предсказать будущие достижения TLM, но нет сомнений, что эта технология будет и дальше использоваться. Поэтому ее освоение на практике становится обязательным для эмбриологов и лабораторий ЭКО [3].

Выводы

В проведенном исследовании не выявлено достоверных различий в частоте наступления клинической беременности, частоте достижения родов и частоте случаев ранней потери беременности между группой TLM и группой традиционного культивирования эмбрионов.

При использовании TLM качество эмбрионов на перенос было достоверно выше по сравнению с группой контроля. При использовании TLM была выше доля эмбрионов отличного качества в подгруппе с получением восьми и менее ооцитов.

Список литературы

1. Российская ассоциация репродукции человека. Регистр BPT. Отчет за 2017 год [электронный ресурс]. – URL: http://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf.
2. Adamson GD, Abusief ME, Palao LM, Gvakharua M. Improved implantation rates of day 3 embryo transfers with the use of an automated time-lapse – enabled test to aid in embryo selection. *Fertil Steril*. 2015; 105: 369–75.
3. Apter S, Ebner T, Freour T, Guns Y, Kovacic B, Le Clef N, et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 2, 2020, hoaa008. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa008>.
4. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Marjoribanks J, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, May 29; 5: CD011320. DOI: 10.1002/14651858.CD011320.pub4.
5. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, Vos M, Tournaye H, Polyzos N. Conventional Ovarian Stimulation and Single Embryo Transfer for IVF/ICSI. How Many Oocytes Do We Need to Maximize Cumulative Live Birth Rates After Utilization of All Fresh and Frozen Embryos? *Hum Reprod*. 2016 Feb; 31 (2): 370–6.
6. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999 Jun; 11 (3): 307–11.
7. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 727–47.
8. Goodman LR, Goldberg J, Falcone T, Austin C, Desai N. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2016; 105 (2): 275–85.
9. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod*. 2016; 31 (10): 2245–54.
10. Pribenszky A, Nilselid AM, Montag M. Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov; 35 (5): 511–520.

Для цитирования: Сараева Н.В., Спиридонова Н.В., Тугушев М.Т., Шурыгина О.В., Синицына А.И. Опыт использования time-lapse – микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-47-50>.

For citation: Saraeva N.V., Spiridonova N.V., Tugushev M.T., Shurygina O.V., Sinitysina A.I. Experience of using time-lapse microscopy in the IVF and ICSI programs. *Medical alphabet*. 2020 (16): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-47-50>.



Зуд беременных: причины и коррекция состояний

Е. В. Дворянкова, д.м.н., в.н.с.¹

З. А. Невозинская, к.м.н., врач-дерматовенеролог²

И. М. Корсунская, д.м.н., проф., зав. лабораторией¹

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Pruritus gravidarum: causes and correction of conditions

E. V. Dvoryankova, Z. A. Nevozinskaya, I. M. Korsunskaya

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

Кожный зуд может встречаться у до 20 % беременных. В работе рассматриваются наиболее частые причины развития этого неприятного симптома у женщин, ожидающих ребенка, такие как полиморфный и атопический дерматиты, внутрипеченочный холестаз, пемфигоид. Приводятся современные эпидемиологические данные, описаны особенности клинической картины каждой нозологии, и даны рекомендации по эффективной терапии данных состояний.

Ключевые слова: зуд беременных, полиморфный дерматит беременных, пемфигоид беременных, атопический дерматит беременных, внутрипеченочный холестаз.

Summary

Itching sensation can occur in up to 20 % of pregnant women. The paper considers the most common causes of the development of this unpleasant symptom in women expecting a baby, such as polymorphic and atopic dermatitis, intrahepatic cholestasis, pemphigoid. Modern epidemiological data are presented, the clinical features of each nosology are described, and recommendations for effective treatment of these conditions are given.

Key words: pruritus gravidarum, pregnant polymorphic dermatitis, pregnant pemphigoid, pregnant atopic dermatitis, intrahepatic cholestasis.

Кожный зуд является наиболее распространенным дерматологическим заболеванием у беременных и встречается у 14–20 % женщин, ожидающих ребенка [1]. В большинстве случаев на фоне беременности возникает легкий зуд кожи, однако в некоторых случаях зуд может быть интенсивным и приводит к нарушениям сна, изменениям настроения, снижению качества жизни.

При диагностике кожного зуда у беременных важно исключить наличие дерматологических заболеваний, которые сопровождаются данным симптомом.

Во время беременности зуд может возникать на фоне патологии печени, почек, при неконтролируемом сахарном диабете, при развитии злокачественных новообразований, например лимфоме. Интенсивный зуд ладоней без каких-либо высыпаний на коже может возникать в III триместре беременности на фоне внутрипеченочного холестаза. Зуд кожи и желтуха, развившиеся у беременных, могут свидетельствовать о наличии более тяжелых состояний, таких как гепатит, острый жировой гепатоз беременных, тяжелый внутрипеченочный холестаз, патология, сопровождающаяся гипербилрубинемией.

Кроме этого, кожным зудом могут сопровождаться и физиологические изменения, наблюдаемые у беременных, например при растяжении кожи живота, отеке ног, ксерозе.

Не следует также забывать, что во время беременности происходят иммунологические изменения, обеспечивающие правильное, гармоничное развитие плода и препятствующие его отторжению как своеобразного аллотрансплантата. Иммунологический профиль беременных характеризуется преобладанием Th-2, в то время как количество Th-1 снижено. Th-2 вырабатывают ряд необходимых для нормального вынашивания плода цитокинов – ИЛ-4, -5, -6, -10, -13 и трансформирующий фактор роста TGF- β . Регуляторные Т-лимфоциты подавляют антиген-специфические иммунные реакции, активация которых наблюдается во время беременности. Изменения цитокинового профиля в период беременности усугубляются на фоне сопутствующего атопического дерматита и нормализуются при сопутствующем псориазе.

Наиболее часто зуд кожи беременных возникает как симптом дерматоза,

специфичного для этого периода в жизни женщины. Среди специфических состояний и дерматозов беременных, сопровождающихся кожным зудом, выделяют внутрипеченочный холестаз беременных, гестационный пемфигоид, атопический дерматит беременных, полиморфный дерматит беременных.

Полиморфный дерматит беременных

Полиморфный дерматит беременных (ПДБ), который также называют «зудящие папулы и бляшки беременных», является одной из наиболее распространенных причин возникновения зуда кожи у беременных женщин. Эта патология проявляется у одной из 200 беременных [2]. Наиболее часто ПДБ развивается в конце III триместра или в послеродовом периоде первой беременности. Факторами риска его развития считают многоплодную беременность, а также чрезмерное увеличение веса матери в период ожидания ребенка [3]. Патогенез ПДБ в настоящее время неясен, однако считается, что этот дерматит развивается на фоне растяжения мышц брюшного пресса, а также под воздействием иммунных измене-

ний в организме женщины, влиянием иммунных и гормональных факторов, микрохимеризмом фетальных клеток. Но наиболее часто в качестве причины ПДБ рассматривается повреждение коллагеновых волокон кожи живота в результате их быстрого и сильного растяжения [4].

Клинически ПДБ проявляется в виде возникновения на коже живота уртикарных папул 1–2 мм в диаметре, преимущественно в области стрий (рис. 1). Затем высыпания могут распространяться на кожу бедер и ягодиц, в редких случаях носят генерализованный характер. Отличительной особенностью ПДБ является отсутствие высыпаний в области пупочной ямки.

В подавляющем большинстве случаев симптомы заболевания спонтанно регрессируют спустя 4–6 недель после дебюта, как правило не рецидивируют, однако могут проявляться вновь при последующих беременностях. Наличие у матери ПДБ никак не влияет на развитие и здоровье плода.

Диагностика заболевания основывается на клинических проявлениях и анамнезе, процесс не сопровождается какими-либо специфическими лабораторными или гистопатологическими изменениями.

Препаратами первой линии для лечения ПДБ являются топические кортикостероиды слабой или средней активности (метилпреднизолона ацепонат, мометазона фураат, алклометазон), а также эмоленты. При недостаточной их эффективности внутрь назначают антигистаминные препараты – диметинден (топически или системно) под строгим наблюдением врача. При чрезвычайно сильном зуде и генерализованных высыпаниях на коже беременным назначают пульс-терапию системными кортикостероидами и фототерапию УФО-В [5].

Пемфигоид беременных

Пемфигоид беременных (ПБ), известный также под названием «герпес беременных», является аутоиммунным пузырьным дерматозом беременных, который встречается с частотой один случай на 50 тысяч [2]. Это заболевание кожи часто ассоциируется с трофобластическими опухолями, включая пузырьный занос и хориокарциному [6].



Рисунок 1. Полиморфный дерматит беременных.



Рисунок 2. Пемфигоид беременных.

Пемфигоид беременных развивается во II и III триместрах беременности, однако может дебютировать и в послеродовом периоде. Кроме этого, имеются описания рецидивов ПБ во время последующих менструаций, на фоне приема оральных контрацептивов или во время последующих беременностей [7].

К фетальным рискам заболевания относят преждевременные роды и задержку внутриутробного роста плода.

Клинически ПБ проявляется зудящими эритематозными и уртикарными папулами и бляшками, которые прогрессируют с появлением везикуло-буллезных элементов, изначально локализующихся на коже живота (рис. 2), в области пупочной ямки (чем и отличается от ПДБ), а затем распространяются на кожу туловища и конечности. Иногда высыпания могут возникать на коже ладоней и подошв, но никогда – на лице и слизистых. Симптомы ПБ регрессируют спонтанно в течение нескольких месяцев после родов.

Патогенез данного дерматоза связывают с носительством HLA-DR3 и HLA-DR4. У больных ПБ обнаруживаются IgG-антитела против домена NC16A коллагена XVII (BPAG2, BP180), который присутствует в околоплодных водах, плаценте и пуповине, а также антиген BP 180 [2].

Материнские трансплацентарные IgG-антитела вступают в перекрестную реакцию с BP 180-антигеном в коже.

Важнейшей задачей терапии ПБ является устранение кожного зуда. Наружно больным назначаются эмоленты, а также средства, содержащие ментол или прамоксин. Кроме этого, рекомендуется применение топических стероидов слабой или средней активности, однако в большинстве случаев этого оказывается недостаточно и требуется системное введение кортикостероидов. Обычно бывает достаточно приема преднизолона в дозе 20–40 мг в сутки, но в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 1–2 мг на кг веса в сутки [8]. Терапевтическую дозу преднизолона не рекомендуется снижать в течение 2 недель после прекращения появления новых пузырей. После достигнутой ремиссии у многих пациенток во время родов могут наблюдаться рецидивы заболевания. В этом случае целесообразно увеличение дозы вводимого преднизолона. Кроме этого, во время приема системных стероидов беременным рекомендуется введение препаратов кальция и витамина D. В качестве осложнений на фоне терапии системными стероидами беременных могут развиваться гестационный диабет, артериальная гипертензия, преэклампсия и эклампсия, что требует постоянного мониторинга состояния здоровья беременной.

Атопическое поражение кожи беременных

Атопическое поражение кожи беременных (АПКБ) является наиболее частой зудящей патологией у женщин, ожидающих ребенка, которая проявляется преимущественно в I–II триместрах [9]. В 20 % случаев АПКБ развивается у женщин, которые ранее страдали атопическим дерматитом, в 80 % случаев это заболевание развивается впервые либо после стойкой и продолжительной ремиссии атопического дерматита [6].

Причинами развития АПКБ считают изменения иммунного статуса на фоне беременности, проявляющиеся в виде сдвига в сторону гуморального иммунного ответа и повышенной активации Th-2.

Клинически АПКБ может быть представлено в виде пруриго беременных, пруригинозного фолликулита беременных либо экземы беременных [9]. Типичными симптомами данного заболевания являются зуд кожи, ксероз кожи, экзематозные или папулезные высыпания, которые у 2/3 пациенток локализируются на характерных для атопического дерматита участках кожного покрова – лице, шее, периорбитальных областях, сгибательных поверхностях конечностей, но у 1/3 кожные проявления могут локализовываться нетипично – на коже живота (рис. 3), груди.



Рисунок 3. Атопический дерматит беременных.

беременности. В крайних случаях зуд может приобрести генерализованный характер. Однако специфических проявлений на коже, кроме экскориаций, у больных с ВХБ нет.

Как правило, симптомы ВХБ разрешаются спустя 2–3 недели после родов. Впрочем, это заболевание может рецидивировать в последующие беременности и быть ассоциировано с гепатитом С и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы [12].

Прогноз заболевания для матери относительно благоприятный. Тем не менее на фоне ВХБ повышается риск развития кровотечений. Для плода прогноз менее благоприятен. Существенно повышается риск наступления преждевременных родов, появления мекония в амниотической жидкости и мертворождения [13].

Эффективность лечения ВХБ во многом зависит от своевременного установления точного диагноза. Терапевтические мероприятия в первую очередь должны быть направлены на снижение уровня желчных кислот в крови матери, что приведет к уменьшению зуда, будет способствовать вынашиванию беременности и снизит летальные риски. При этом является целесообразным назначение препаратов урдезоксихолевой кислоты в дозе от 15 мг до 1 г на кг веса в сутки. Данное лекарственное средство в указанной дозировке может назначаться однократно, либо 2–3 раза до наступления родов [14].

Кроме этого, в связи с тем, что наивысший риск рождения мертвого плода наблюдается в больных с ВХБ на 38-й неделе беременности, при росте уровня желчных кислот в кро-

ви у матери (выше 40 ммоль/л) целесообразно стимулировать роды до 37-й недели беременности [13].

Зуд во время беременности является наиболее распространенной кожной патологией в этот период жизни женщины и может негативно влиять на качество ее жизни. Не стоит забывать, что зуд у беременных может быть и не связан с дерматологическими патологиями или изменениями печени, а вызван дегидратацией кожных покровов и ксерозом. В данном случае эмоленты с пролонгированным действием и ярко выраженным противозудным эффектом позволят нивелировать неприятный симптом. Однако важно провести точную раннюю диагностику причины зуда, чтобы исключить патологии, оказывающие негативное влияние на плод, и назначить рациональную терапию, учитывающую риски для матери и ребенка.

Список литературы

1. Meta N, Chen K, Kroumpouzou G. Skin disease in pregnancy: the approach of the obstetric medicine physician. *Clin Dermatol* 2016; 34: 320–6.
2. Bechtel M, Plotner A. Dermatoses of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58: 104–11.
3. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 54–60.
4. Lambert J. Pruritus in female patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 1–6.
5. Vaughan-Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, et al. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999; 141: 71–81.
6. Ambrose-Rudolf CM. Dermatoses of pregnancy to diagnosis, fetal risk, and therapy. *Ann Dermatol* 2011; 23: 265–75.
7. Beard MP, Millington GW. Recent developments in the specific dermatoses of pregnancy. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 1–14.
8. Leirhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2015; 26: 274–84.
9. Ambrose-Rudolf CM, Mu ligger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 395–404.
10. Dixon PH. The pathophysiology in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40 (2): 141–53.
11. Lammert F, Marschall HU, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, molecular pathogenesis, diagnosis, and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–21.
12. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician* 2013; 59 (12): 1290–4.
13. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-controlled study. *Hepatology* 2014; 59: 1482–91.
14. Leirhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2015; 26: 274–84.

Менеджмент частоты кесарева сечения в акушерских стационарах третьего уровня и возможные пути ее снижения

А. В. Ткаченко, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹
Т. В. Складановская, к.м.н., доцент кафедры¹
Т. И. Костенко, к.м.н., доцент кафедры¹
Н. И. Свиридова, д.м.н., проф., проф. кафедры¹
Т. А. Веровская, гл. врач²
А. К. Бабаева, аспирант, врач²

¹Кафедра акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2», г. Волгоград

Management of cesarean section frequency in obstetric hospitals of third level and possible ways of reducing it

L. V. Tkachenko, T. V. Skladanovskaya, T. I. Kostenko, N. I. Sviridova, T. A. Verovskaya, L. K. Babaeva
 Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Clinical Perinatal Centre; Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлены данные ретроспективного анализа 8706 историй родов Волгоградского клинического перинатального центра № 2 за 2018–2019 годы. Для анализа частоты и показаний к кесареву сечению использовалась 10-групповая классификация М. Робсона. Результаты позволили определить группы с наибольшей частотой кесарева сечения и наметить пути снижения абдоминального родоразрешения.

Ключевые слова: кесарево сечение, классификация, пути снижения.

Summary

The article presents data from a retrospective analysis of 8,706 childbirth histories of the Volgograd Clinical Perinatal Center No. 2 for 2018–2019 years. To analyze the frequency and indications for cesarean section, the 10-group classification by M. Robson was used. The results obtained allowed us to determine the groups with the highest frequency of cesarean section and outline ways to reduce the frequency of abdominal birth in these groups.

Key words: cesarean section, classification, reduction methods.

Рост частоты кесарева сечения (КС) в современных условиях является одной из проблем акушерского стационара. В силу объективных причин акушерство становится полностью оперативным. Однако кесарево сечение, проведенное при отсутствии медицинских показаний, остается более опасным методом родоразрешения и для матери, и для плода. Высокий рост частоты кесарева сечения вызывает тревогу и обеспокоенность акушерской общественности во всем мире [1]. На сегодняшний день очевидно, что для оценки частоты кесарева сечения использование одного усредненного показателя недостаточно. Для получения более объективного представления об эффективности сформировавшихся практик и выявления резерва для снижения частоты оперативных родов в 2015 году ВОЗ рекомендовала проводить анализ частоты кесарева сечения с использованием метода, предложенного Робсоном, а в 2016 году Международная федерация гинекологии и акушерства (International Federation of Gynecology and Obstetrics) рекомендовала ее использование в раз-

личных акушерских клиниках [2]. Это простой в выполнении метод, который заключается в разделении всех случаев родов на 10 групп и подсчете частоты кесарева сечения в каждой группе отдельно. Соотношение групп в различных учреждениях может отличаться, но частота кесарева сечения внутри групп сравнима.

Следуя этим рекомендациям, мы провели ретроспективное исследование, **цель которого** – с помощью 10-групповой классификации Робсона определить резервы снижения частоты КС в акушерском стационаре третьего уровня.

Задачи исследования

1. Определить группы с наибольшим влиянием на частоту КС в перинатальном центре в 2018 и 2019 годах.
2. Проанализировать динамику частоты КС в целом по перинатальному центру и в каждой группе (по 10-групповой классификации Робсона) в 2018–2019 годах и объяснить ее причины.

3. Сравнить работу перинатального центра с зарубежными клиниками, которые пользуются 10-групповой классификацией Робсона.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток Волгоградского перинатального центра № 2 в 2018 и 2019 годах. Каждая родильница была внесена в одну из групп 10-групповой классификации Робсона. В соответствии с принципом классификации каждая родильница могла попасть только в одну группу. Всего проанализировано 8706 историй родов, из которых 4456 – за 2018-й и 4250 – за 2019 годы.

Для статистической обработки полученных данных был применен пакет прикладных программ Statistica 10 с использованием непараметрических критериев.

Результаты

Как показано в табл. 2, в целом частота абдоминальных родоразрешений в перинатальном центре не пре-

Таблица 1
Классификация Робсона

Группы	Характеристики
1	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода
2	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение
3	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность
4	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность без рубца на матке, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение
5	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода, один и более рубцов на матке
6	Роды первые, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода
7	Роды повторные, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода, в том числе рубец на матке
8	Многоплодная беременность, в том числе рубец на матке
9	Одноплодная беременность, поперечное или косое положение плода, в том числе рубец на матке
10	Одноплодная беременность, преждевременные роды, головное предлежание плода, в том числе рубец на матке

терпела существенных изменений в 2019 году по сравнению с 2018-м. При этом доля абдоминальных родов снизилась в 2019 году в 1-й, 5-й, 7-й, 10-й группах и выросла во 2-й и 4-й группах.

Наиболее существенный вклад в частоту КС в 2018–2019 годах внесли 2-я, 5-я и 10-я группы (первородящие с доношенной одноплодной беременностью и головным предлежанием, которым выполнялись индукция родов или плановое кесарево сечение; повторно рождающие в доношенном сроке, одним плодом и кесаревым сечением в анамнезе, а также преждевременные роды при одноплодной беременности, головном предлежании и рубцом на матке).

Абсолютное лидерство в структуре оперативного родоразрешения в течение 2 лет сохраняет группа женщин с рубцом на матке, 78,2 % из которых оперируются вновь. Каждое четвертое абдоминальное родоразрешение в перинатальном центре выполнялось при наличии рубца на матке. Однако в 2019 году количество абдоминальных родов в данной группе удалось снизить на 12,5 % за счет более тщательного отбора беременных для проведения родов *per vias naturalis*. Несомненно, персонализированный подход к пациенткам данной группы позволит снизить процент абдоминальных родов, но, вне зависимости от различия в протоколах, необходимо отметить, что основным направлением в профилактике роста частоты кесарева сечения являются адекватное ведение родов и профилактика первой операции.

На втором месте мы отметили высокую частоту кесарева сечения

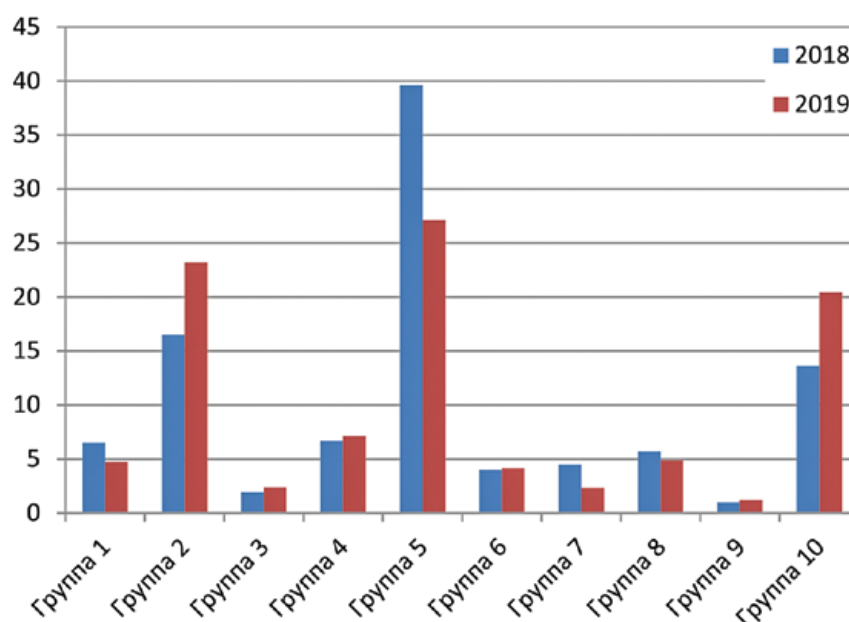


Рисунок 1. Процент кесарева сечения (КС) в исследуемых группах в 2018–2019 годах.

в группе 2 (более 23 %), причем в 2019 году отмечено увеличение числа абдоминальных родов на 6,7 % относительно 2018 г. Причиной стабильно высокой частоты является то, что частота программированных родов в перинатальном центре увеличивается с каждым годом вследствие специфики учреждения. Основными показаниями для преиндукции являются декомпенсированный сахарный диабет, перенашивание беременности и преэклампсия, требующая досрочного родоразрешения (рис. 2).

Наиболее часто рост абдоминальных родов в данной группе связывают с проблемами в реализации протоколов преиндукции и индукции родов. Для подготовки родовых путей в нашей клинике используют механические методы (катетер Фоллея) и медикаментозные средства

(мифепристон). Согласно протоколу «Подготовка шейки матки к родам» (2016) катетер вводят в цервикальный канал при недостаточно зрелой шейке матки и оставляют на 24–48 часов. По истечении этого времени в большинстве случаев появляются условия для проведения амниотомии или самостоятельно начинается родовая деятельность. Мифепристон используется по описанной в протоколе схеме. Нами был проведен анализ исхода родов в зависимости от используемого метода преиндукции, который показал большую эффективность механических методов перед медикаментозной преиндукцией. Однако, несмотря на определенные успехи разработки способов подготовки шейки матки к родам, оптимальные из них еще не определены, и необходимы дальнейшие

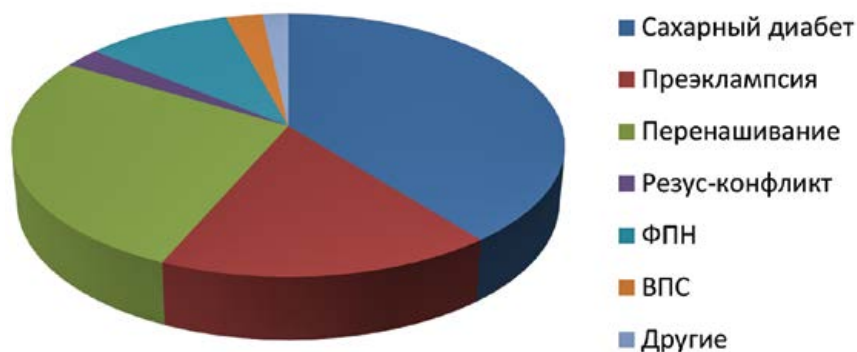


Рисунок 2. Показания для преиндукции родов.

исследования для выработки более четких рекомендаций для конкретных клинических ситуаций.

Стабильно высокой, с тенденцией к росту (13,6% в 2018-м и 20,4% в 2019 году) в течение последних 2 лет, остается частота кесарева сечения у пациенток при преждевременных родах, одноплодной беременности [3]. Высокая частота КС в группе 10 оправдана современными акушерскими подходами, и изыскать резервы снижения процента родоразрешающих операций в данной группе возможно только при проведении адекватной предгравидарной подготовки, особенно в группах риска.

Четвертой по частоте влияния на структуру оперативных родов стала 1-я группа, казалось бы, самая благоприятная для завершения родов через естественные родовые пути. При попытке классифицировать случаи экстренного кесарева сечения в данной группе нами определено, что основную долю показаний к операции вносят дистресс плода, аномалии родовой деятельности, включая патологический прелиминарный период, предшествующий развитию родовой деятельности. Данные причины мы считаем управляемыми при адекватной оценке перинатальных факторов риска и рациональном мониторинге состояния плода.

Таким образом, основным резервом для снижения случаев оперативных родов являются группы 1, 2, 3, 4.

Стабильной остается частота операции и в группах пациенток с тазовым предлежанием плода (6-я и 7-я группы): 4,0% в 2018-м и 4,1% в 2019 году. На сегодняшний день в федеральных клинических рекомендациях и проекте протокола «Тазовое предлежание плода (ведение беременности и родов)» используется практика европейских стран, где решение о методе родоразрешения в данной акушерской ситуации принимает женщина. Беременные активно пользуются этим правом, что не позволяет акушерам-гинекологам, даже при наличии условий консервативного родоразрешения, выбрать тактику вагинальных родов. Одним из путей снижения абдоминальных родов в данных группах мы считаем освоение и выполнение практики наружного акушерского поворота плода на головку, который ранее успешно выполнялся в классическом акушерстве, а на сегодняшний день в акушерских стационарах третьего уровня есть все необходимые условия для осуществления данной практики.

Таблица 2
Сравнение частоты кесарева сечения в различных акушерских клиниках, использующих классификацию Робсона

Группы		Национальный акушерский госпиталь (г. Дублин, Ирландия), 2015	Госпиталь Ирвиш (Квинслэнд, Австралия), 2015	Перинатальный центр (г. Тюмень, Россия), 2017	Перинатальный центр № 2 (г. Волгоград, Россия), 2019
1	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода	7,1	11,9	12,0	4,78
2	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение	35,9	28,1	37,0	23,20
3	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность	1,2	2,9	2,1	2,39
4	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность без рубца на матке, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение	13,8	16,6	22,5	7,14
5	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода, один и более рубец на матке	68,1	76,5	90,4	27,10
6	Роды первые, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода	93,8	91,3	89,1	4,18
7	Роды повторные, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода, в том числе рубец на матке	89,9	89,7	91,9	2,33
8	Многоплодная беременность, в том числе рубец на матке	65,7	52,6	43,3	4,91
9	Одноплодная беременность, поперечное или косое положение плода, в том числе рубец на матке	100,0	100,0	100,0	100,00
10	Одноплодная беременность, преждевременные роды, головное предлежание плода, в том числе рубец на матке	30,4	24,2	35,3	20,42

ки, включая симуляционный тренинг. Актуальной в данной ситуации также будет работа психолога.

Группа 9 (одноплодные беременности с косым или поперечным положением плода) составляет 1% от общего количества абдоминальных родоразрешений, и в связи с абсолютными показаниями для оперативного родоразрешения согласно современным протоколам повлиять на снижение данного показателя не представляется возможным.

Для подтверждения или опровержения наших предположений о возможности снижения частоты кесарева сечения в акушерском стационаре третьего уровня мы сравнили наши данные с показателями других стационаров, в том числе зарубежных [4] (табл. 2).

Из приведенных данных существенная разница в частоте кесарева сечения определена в группе 5 (пациентки с одноплодной беременно-

стью и рубцом на матке), группах 6 и 7 (одноплодная и многоплодная беременность и тазовое предлежание плода), а также группе 8 (многоплодная беременность и рубец на матке). Это может свидетельствовать в пользу того, что в нашей клинике существует персонализированный подход к определению тактики ведения родов в конкретных акушерских ситуациях.

Таким образом, классификация Робсона является универсальным средством, позволяющим оценить возможности улучшения службы при любых возможностях региона или учреждения и сделать выводы.

Выводы

Основные пути к снижению частоты кесарева сечения:

1. рациональное ведение родов, профилактика первого кесарева сечения;
2. усовершенствование методов преиндукции родов, тщательный отбор пациенток для преиндукции;

3. увеличение числа консервативных родоразрешений беременных с рубцом на матке (5-я группа, по классификации Робсона);
4. оценка перинатальных факторов риска; рациональный мониторинг состояния плода;
5. предгравидарная подготовка, особенно в группах риска преждевременных родов.

Список литературы

1. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона. / Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. // Современ. пробл. науки и образования. 2017.
2. Souter V., Jodie K., Chien A. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. *Obstet. Gynecol.* 2016; 127: 131S. DOI: 10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d.
3. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). URL: http://zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf.
4. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона / Гурьев Д.А., Охалкин М.Б., Гурьева М.С., Кабанов И.В., Гурьева Д.Д., Асадова С.А. // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 8–13.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Складановская Т.В., Костенко Т.И., Свиридова Н.И., Веровская Т.А., Бабаева Л.К. Менеджмент частоты кесарева сечения в акушерских стационарах третьего уровня и возможные пути ее снижения. Медицинский алфавит. 2020 (16): 54–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-54-57>.

For citation: Tkachenko L.V., Skladanovskaya T.V., Kostenko T.I., Sviridova N.I., Verovskaya T.A., Babayeva L.K. Management of cesarean section frequency in obstetric hospitals of third level and possible ways in reducing it. *Medical alphabet.* 2020 (16): 54–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-54-57>.





14-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

5–8 сентября 2020 года

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»





До встречи в Сочи!

+7 (499) 346 3902

tz@praesens.ru

praesens.ru

[stpraesens](#)

[praesens](#)

[statuspraesens](#)

Анализ безопасности выполнения одномоментной миомэктомии при кесаревом сечении

И. Н. Медведева, К.М.Н., доцент
К. А. Ноздрачева, клинический ординатор
А. Д. Хижняк, клинический ординатор

Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования
 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

Analysis of safety of performing simultaneous myomectomy in caesarean section

I. N. Medvedeva, K. A. Nozdracheva, A. D. Khizhnyak
 Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка безопасности расширения объема операции кесарева сечения до миомэктомии. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй родов 44 пациенток с наличием миомы матки, которым было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения с расширением объема оперативного вмешательства до миомэктомии. **Результаты.** Средняя продолжительность операции составила $54,3 \pm 23,7$ минуты. Существенных интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Средняя кровопотеря составила $661,4 \pm 193,2$ мл, что не выходит за рамки общепринятых границ кровопотери при проведении стандартной операции кесарева сечения. Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность госпитализации в среднем составила $7,0 \pm 1,5$ дня. **Заключение.** Расширение объема операции существенно не влияет на интраоперационную кровопотерю, послеоперационные показатели гемоглобина и гематокрита крови при условии отсутствия до оперативного родоразрешения снижения данных показателей. Также критично не увеличивается время госпитализации. Послеоперационный период в основном протекает без осложнений.

Ключевые слова: миома матки, кесарево сечение, миомэктомия.

Summary

The purpose of the study. Safety assessment for expansion of caesarean section to myomectomy. **Materials and techniques.** A retrospective analysis was conducted of the birth histories of 44 patients with uterine myoma with extension of caesarean section to myomectomy. **Results.** The average duration of the operation was 54.3 ± 23.7 minutes. Significant invasive complications were not registered. Average blood loss amounted to 661.4 ± 193.2 ml, that does not exceed the generally accepted blood loss limits of standard caesarean section surgery. Post-operative period was without features. The average length of hospitalization was 7.0 ± 1.5 days. **Conclusion.** Expansion of the operation caesarean section to myomectomy does not significantly affect intraoperative blood loss, post-operative haemoglobin and hematocrit of the blood, provided there were no reductions in these rates before operation. Hospitalization time does not increase significantly. The post-operative period primarily runs without complications.

Key words: uterine myoma, caesarean section, myomectomy.

Введение

На сегодняшний день миома матки является одной из самых распространенных опухолей органов малого таза у женщин. Ее доля в структуре гинекологических заболеваний составляет 20–44% [1, 2]. В связи с современной тенденцией к расширению возрастных границ реализации женщинами репродуктивной функции, манифестом заболевания в более молодом возрасте частота сочетания миомы матки и беременности существенно возросла [3].

Как известно, на протяжении беременности отмечается увеличение размеров миоматозных узлов за счет усиления кровенаполнения матки, отека узлов, гипертрофии и гиперплазии мышечной и соединительной тканей матки [4, 5]. Многочисленные исследования показали, что не только эстрогены, но и прогестерон стимулирует пролиферацию миомы [6, 7]. В свою очередь, наличие миомы матки у беременной увеличивает риск развития преждевременных родов,

предлежания плаценты и кровотечения в послеродовом периоде, а также является одним из важных факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек [8, 9].

Целью работы является оценка безопасности одномоментной миомэктомии при проведении оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ОБУЗ ОПЦ г. Курска. В исследование включены данные историй родов 44 пациенток, которым было проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения с расширением объема операции до миомэктомии. Проведен ретроспективный анализ историй родов, из которых были получены следующие данные: сведения о возрасте пациенток, паритете, динамике изменения показателей гемоглобина и гематокрита крови, длительность

операции. Основными критериями оценки эффективности и безопасности миомэктомии стали количество, размер и локализация удаленных миоматозных узлов, интраоперационная кровопотеря, интра- и послеоперационные осложнения, необходимость последующей гемотрансфузии и длительность госпитализации пациенток.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием стандартных программ Microsoft Office (MS Word 2010, MS Excel 2010). Для представления качественных данных использовались как абсолютные, так и относительные показатели (доли, процент). Анализ полученных данных осуществлялся путем составления диаграмм, таблиц, вычисления средних величин и среднеквадратичного отклонения.

Результаты исследования

В 2019 году в ОБУЗ ОПЦ г. Курска были родоразрешены 3757 пациенток, из них 38,5% — путем операции кесарева сечения. Расширение объема

операции кесарева сечения до миомэктомии произошло в 44 случаях, что составляет 3,04 %.

Возраст пациенток в исследуемой группе колебался от 22 до 42 лет, что в среднем составило $33,8 \pm 5,3$ года. Подавляющее большинство пациенток находилось в возрастном интервале от 30 до 40 лет – 59,1 %; от 20 до 30 лет – 25 %; и в возрасте 40 лет и старше – лишь 15,9 %.

В исследуемых группах доля первобеременных первородящих женщин составила 31,8 %, повторнобеременных первородящих – 20,5 %, повторнородящих – 47,7 %.

По наличию рубца на матке после кесарева сечения были получены следующие данные: 68,2 % пациенток не имели в анамнезе операций на матке, с одним рубцом на матке после КС – 22,7 %, с двумя и более рубцами – 9,1 %.

В исследуемых группах частота своевременных родов составила 86 %, преждевременных – 14 %. Средние размеры миомы у женщин с доношенной беременностью составили $28,3 \pm 17,1$ мм, в случаях преждевременных родов – $32,6 \pm 18,3$ мм.

Доля планового оперативного родоразрешения составила 66 %, экстренного – 34 %.

Показания для оперативного родоразрешения в 50,0 % случаев были со стороны матери – это два и более рубца на матке после операции кесарева сечения (45,5 %), декомпенсация экстрагенитальной патологии (25,7 %), тяжелая преэклампсия (18,5 %), клинически узкий таз (10,3 %). Основными показаниями для абдоминального родоразрешения со стороны плода стали внутриутробная гипоксия плода (66,6 %) и патологическое предлежание плода (33,4 %), что в совокупности составило 27 % от общего количества проведенных операций. Сочетания показаний к операции со стороны матери и плода составили 23 % от проведенных оперативных родоразрешений.

Средняя продолжительность оперативного родоразрешения путем кесарева сечения и расширение операции до миомэктомии составили $54,3 \pm 23,7$ минуты. При этом оперативное вмешательство менее 45 минут было в 20,5 % случаев, от 45 до 60 минут – в 65,9 %, более 60 минут – в 13,6 %. Увеличение

времени оперативного родоразрешения было связано с трудностями вхождения в брюшную полость из-за выраженного спаечного процесса в 50,0 % случаев, в 33,3 % случаев проводилась реинфузия аутокрови в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, и один случай – десерозирование ректосигмовидного отдела кишечника из-за выраженного спаечного процесса малого таза.

Интраоперационная кровопотеря в среднем составила $661,4 \pm 193,2$ мл. В большинстве случаев кровопотеря не превысила порога 700 мл – 59,1 %, в 34,1 % случаев величина кровопотери составила от 700 до 1000 мл, увеличение интраоперационных потерь крови более 1000 мл наблюдалось в 6,8 % случаев (три пациентки), из них две пациентки с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты с использованием реинфузии аутокрови и одна с наличием десерозирования ректосигмовидного отдела кишечника.

Разница в показателях гемоглобина крови и гематокрита до и после оперативного родоразрешения составила $14,8 \pm 6,1$ г/л и $3,9 \pm 1,8$ % соответственно. При этом уже 14 (31,8 %) пациенток имели анемию легкой степени тяжести до оперативного родоразрешения.

В подавляющем большинстве случаев (52,3 %) имела место субсерозная локализация миоматозного узла с размерами узлов от 25×10 до 60×30 мм, интерстициально-субсерозная локализация (47,7 %) с размерами узлов от 35×20 до 55×35 мм. При этом в равном соотношении узлы располагались по передней и задней стенкам матки. Множественные узлы были отмечены в 20,5 % случаев. По данным гистологического исследования полученного материала, 66 % составили лейомиомы, 34 % – фибромиомы.

В послеоперационном периоде наблюдение за пациентками проводилось в условиях палат интенсивной терапии не более 12 часов, затем все родильницы были переведены в послеродовые палаты. Ведение послеоперационного периода не отличалось от такового у пациенток с проведением стандартной операции кесарева сечения без миомэктомии. В основном послеоперационный период протекал без осложнений.

Длительность госпитализации в послеродовом периоде колебалась от 4 до 11 дней, в среднем $7,0 \pm 1,5$ дня. Увеличение длительности госпитализации более 7 суток отмечалось у 12 (27,3 %) пациенток, из них 58,3 % женщин задерживались в стационаре из-за ребенка, у 2 (16,0 %) пациенток была диагностирована гематометра, у 1 (8,0 %) пациентки в послеродовом периоде отмечалась анемия легкой степени тяжести с необходимостью применения препаратов железа, у 1 (8,0 %) пациентки диагностирована тромбофилия, десерозирование отмечалось также у 1 (8,0 %) пациентки.

По данным ультразвуковой диагностики, на третьи сутки после родоразрешения средняя величина полости матки составила $7,0 \pm 3,1$ мм. По данным цветовой доплерографии, ни у одной пациентки не было отмечено патологического кровотока в полости матки.

Выводы

1. В ОБУЗ ОПЦ г. Курска в 2019 году были родоразрешены 3757 пациенток, из них 38,5 % – путем операции кесарева сечения. Расширение операции кесарева сечения до миомэктомии произошло в 44 случаях, что составляет 3,04 %. При этом наличие миомы матки не являлось показанием для проведения оперативного родоразрешения. Плановое оперативное родоразрешение отмечалось в 66 % случаев, экстренное – в 34 %.
2. Возраст пациенток в исследуемой группе колебался от 22 до 42 лет, что в среднем составило $33,8 \pm 5,3$ года.
3. Доля первобеременных первородящих женщин составила 31,8 %, повторнобеременных первородящих – 20,5 %, повторнородящих – 47,7 %.
4. Консервативная миомэктомия во время проведения операции кесарева сечения у женщин с наличием миомы матки была выполнена в связи с субсерозной и интерстициально-субсерозной локализацией миоматозных узлов размерами до 60 ± 30 и 55 ± 35 мм соответственно.
5. Средняя продолжительность операции составила $54,3 \pm 23,7$ минуты.
6. Интраоперационная кровопотеря в среднем составила $661,4 \pm 193,2$

мл, что не выходит за рамки общепринятых границ кровопотери при проведении стандартной операции кесарева сечения.

7. Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность госпитализации в среднем составила $7,0 \pm 1,5$ дня.

Заключение

Одномоментная миомэктомия во время проведения операции кесарева сечения является безопасным вмешательством при условии выполнения опытными хирургами. Расширение объема операции существенно не влияет на интраоперационную кровопотерю, а также послеоперационные показатели гемоглобина и гематокрита крови при условии отсутствия до оперативного родоразрешения снижения данных показателей. Также критично не увеличивается время госпитализации. Послеоперационный период в основном протекает без осложнений.

Необходимо отметить, что большая часть (52,3%) женщин в исследо-

вании – первородящие. Удаление миомы матки у данной группы пациенток сохраняет репродуктивный потенциал, улучшает прогноз, снижая риск преждевременных родов и осложнений беременности в дальнейшем.

Миомэктомия во время проведения операции кесарева сечения снижает риск повторного хирургического вмешательства с потенциальными рисками анестезиологического пособия, периоперационных осложнений и улучшает репродуктивное здоровье пациенток, реализовавших репродуктивный потенциал, в будущем – в период пери- и постменопаузы.

Также одномоментная миомэктомия в ходе кесарева сечения является экономически выгодной операцией, так как предотвращает расходы на пребывание в стационаре, связанное с дополнительным хирургическим лечением в отсроченном периоде.

Список литературы

1. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Агеев М. Б., Ведерникова Н. В., Жолобова М. Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у жен-

щин репродуктивного возраста. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2012; 6 (4): 22–23. [Sidorova I. S., Unanyan A. L., Ageev M. B., Vedernikova N. V., Zholobova M. N. CURRENT STATUS OF THE PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, AND TREATMENT. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(4):22–23]

2. Cooper N. P., Okolo S. Fibroids in pregnancy – common but poorly understood // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2005. Vol. 60, No. 2. P. 132–138.
3. Dedes I., Schäffer L., Zimmermann R., Burkhardt T., Haslinger C. Outcome and risk factors of cesarean delivery with and without cesarean myomectomy in women with uterine myomas. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 295 (1): 27–32.
4. Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. – М.: Издательский дом Видар-М, 2010 – С. 6–9, 19–27. [Ischenko A. I., Botvin M. A., Lenchinskiy V. I. Uterine fibroids: etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment. M: publishing house Vidar-M, 2010. P. 6–9, 19–27.]
5. Курцер М. А., Лукашина М. В., Тищенко Е. П. Консервативная миомэктомия при кесаревом сечении // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 82–87. [Kurzer M. A., Lukashina M. V., Tishchenko E. P. Conservative myomectomy by cesarean section // *Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology*. 2008. Vol. 7, No. 3. P. 82–87.]
6. Jabry-Zieniewicz Z., Gajewska M. The pregnancy and delivery course with pregnant women with uterine myomas // *Ginek. Pol.* 2002. Vol. 73, No. 4. P. 271–275.
7. Song D, Zhang W, Chames MC. Myomectomy during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Jun; 121 (3): 208–13.
8. Song D. Myomectomy during Cesarean Section is likely feasible. *Clinics Mother Child Health*. 2016; (13): 234.
9. Zhang Y., Hua K. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *J Laparosc Adv Surg Tech*. 2014; 24 (2): 95.

Для цитирования: Медведева И. Н., Ноздрачева К. А., Хижняк А. Д. Анализ безопасности выполнения одномоментной миомэктомии при кесаревом сечении. *Медицинский алфавит*. 2020 (16): 58–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-58-60>.

For citation: Medvedeva I. N., Nozdacheva K. A., Khizhnyak A. D. Analysis of safety of performing simultaneous myomectomy in caesarean section. *Medical alphabet*. 2020 (16): 58–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-58-60>.



Препарат Плегриди может быть рассмотрен для приема во время беременности и при кормлении грудью у пациенток с рассеянным склерозом

«Янссен», подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», объявляет об обновлении инструкции препарата Плегриди (пегинтерферон бета-1а). Согласно новой инструкции прием препарата может быть рассмотрен во время беременности, также Плегриди может применяться при кормлении грудью¹.

По данным ВОЗ, рассеянный склероз занимает третье место по распространенности среди заболеваний центральной нервной системы (после сосудистых заболеваний и эпилепсии) и является основной причиной стойкой инвалидизации лиц молодого возраста, так как дебют заболевания приходится, как правило, на возраст от 18 до 45 лет, характеризующийся у женщин высоким детородным потенциалом. Учитывая то, что женщины заболевают примерно в два раза чаще, чем мужчины, вопрос о влиянии беременности и родов на течение заболевания остается актуальным².

«Рассеянный склероз – одно из тяжелых хронических аутоиммунных заболеваний, и наша задача – предложить пациентам наиболее эффективные методы лечения, которые позволят им жить полноценной жизнью. Большинство пациентов с рассеянным склерозом составляют женщины с детородным потенциалом³, и мы понимаем их обеспокоенность тем, что они могут иметь проблемы с деторождением по причине заболевания. Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, в период беременности является актуальной проблемой. Однако исследования показывают, что женщины с рассеянным склерозом могут забеременеть, не отказываясь от терапии и желая иметь здоровых детей», – отметила Катерина Погодина, управляющий директор «Янссен» (Россия и СНГ), генеральный директор ООО «Джонсон & Джонсон».

Количественный метаанализ 15 исследований показал, что у женщин, которые кормили грудью, риск возникновения послеродового обострения был ниже на 37% по сравнению с теми, кто не кормили грудью, или теми, кто кормили не только грудным молоком⁴.

Большой объем данных регистров и пострегистрационного опыта применения интерферонов бета (более тысячи исходов беременности) показывает отсутствие повышения риска серьезных врожденных аномалий после их применения в период до зачатия или в первом триместре беременности¹. Данные Европейского и Северного регистров (Финляндия и Швеция), указывают на то, что воздействие интерферонов бета до или во время беременности не оказывает негативного влияния на ее исход^{5,6}. Анализ регистров показал отсутствие влияния применения интерферонов бета до и во время беременности на массу тела при рождении и окружность головки новорожденного. Также у детей, находившихся на грудном вскармливании матерями, получавшими терапию интерфероном бета-1а, не было отмечено побочных эффектов этой терапии^{7,8}.

Ссылки

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриди (ЛП-003859) от 10.04.2020.
2. Е. В. Попова, Т. М. Кукель, А. И. Муравин, А. Н. Бойко, А. В. Мурашко, Е. И. Гусев. Перспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии*, 10, 2013; вып. 2: 52–56.
3. Airas Laura, Masoud Etemadifar, and Amir-Hadi Maghzi. Pregnancy and multiple sclerosis. *Neurological Disorders and Pregnancy*. Elsevier, 2011. 1–11.
4. Krysko K. M. et al. Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology* Published online December 9, 2019.
5. Hellwig K. et al. Presented at AAN; April 21–27, 2018; Los Angeles, CA. P357.
6. Hellwig K. et al. Presented at ECTRIMS; October 10–12, 2018; Berlin, Germany. P. 1753.
7. Hale TW, Siddiqui AA, Baker TE. Transfer of interferon beta-1a into human breast-milk. *Breastfeed Med*. 2012; 7 (2): 123–5.
8. Houtchens Maria, et al. Interim analysis of peginterferon beta-1a in the breast milk of lactating patients with multiple sclerosis. 2790. 2020.

Сепсис у беременной, развившийся вследствие периостита

С. Ш. Какваева, к.м.н., доцент кафедры
М. А. Магомедова, к.м.н., ассистент кафедры
А. Н. Джалилова, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Clinical case of periostitis in pregnant women complicated by sepsis

S. Sh. Kakvaeva, M. A. Magomedova, A. N. Dzhalilova
 Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Одной из серьезнейших проблем современной медицины является сепсис. Число больных, перенесших данное осложнение, ежегодно составляет 20–30 миллионов (ВОЗ) и не имеет тенденции к снижению. Для сепсиса характерна тяжелая полиорганная недостаточность, обусловленная нарушением ответа макроорганизма на инфекционный агент. Более того, он опасен высокой летальностью. Сепсис чаще развивается у больных с иммунодефицитными состояниями, к которым в первую очередь относятся беременные женщины. В статье представлено клиническое наблюдение случая периостита у беременной, осложнившегося септическим состоянием.

Ключевые слова: беременность, периостит, сепсис, клинический случай.

Summary

One of the most serious problems of modern medicine is sepsis. The number of patients undergoing this complication is 20–30 million (WHO) annually and has no tendency to decrease. Sepsis is characterized by severe multiple organ failure due to a violation of the response of the macroorganism to an infectious agent. Moreover, it is dangerous with high mortality. Sepsis often develops in patients with immunodeficiency conditions, which primarily include pregnant women. The article presents a clinical observation of a case of periostitis in a pregnant woman complicated by a septic state.

Key words: pregnancy, periostitis, sepsis, clinical case.

Актуальность

Сепсис – это патологический процесс, обусловленный реакцией организма в виде генерализованного (системного) воспаления в ответ на внедрение инфекционного агента (вирусы, бактерии и др.).

Современная медицина может похвастаться значительными успехами в диагностике и антимикробной терапии, но, несмотря на это, сепсис продолжает занимать одно из лидирующих мест в структуре материнской смертности. Каждая десятая смерть в связи с беременностью и родами, по данным ВОЗ (2017), обусловлена материнским сепсисом. По зарубежным статистическим данным, ежегодно частота сепсиса с летальным исходом увеличивается на 10%. Основными отягощающими факторами при этом остаются ожирение, возраст матери, беременность на фоне соматической патологии, многоплодие, ВРТ и др.

Прогрессирование инфекции у беременных связано с физиологическим снижением иммунитета. Тяжелый сепсис с острой полиор-

ганной недостаточностью приводит к смертельным исходам в 20–40% случаев. В этой связи очевидно, насколько существенные затраты несет общество, оказывая помощь лицам с септическим осложнением. Общие расходы, связанные с лечением одного пациента данной категории, в шесть раз выше, чем на индивидуумов без подобных осложнений.

В 2016 году критерии диагностики сепсиса были пересмотрены III Международным консенсусом определений сепсиса и септического шока (Sepsis-3) [3]. В основу положено сочетание наличие инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности.

При лечении сепсиса и септического шока должен использоваться принцип ранней целенаправленной терапии (early goal-directed therapy, EGDT), определяющей цели лечения [1, 3]. При этом начинать интенсивную терапию необходимо до поступления пациентки в ОАРИТ. Ранняя целенаправленная терапия включает:

- ликвидацию очага инфекции;
- применение антибиотиков широкого спектра действия;
- инфузионную терапию, при необходимости (отсутствие эффекта от кристаллоидов) подключение инотропных препаратов и вазопрессоров;
- адъювантное лечение (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.).

Раннее выявление и лечение являются ключом к улучшению выживаемости [1, 4].

Результаты и обсуждение

Беременная Б., 1991 г.р., поступила в роддом г. Махачкалы 23.12.2019 с диагнозом «беременность 14–15 недель. Угроза позднего самопроизвольного аборта. ОАГА. ИЦН». Жалобы при поступлении на боли внизу живота и в пояснице. Настоящая госпитализация при текущей беременности – вторая. С 19.12.2020 по 22.12.2020 находи-

лась на стационарном лечении по поводу настоящего заболевания в ПЦ г. Хасавюрта. В анамнезе – 4 года первичного бесплодия (эндокринного генеза), самопроизвольный аборт в 11 недель, удаление правых придатков в 2017 году. Менархе – в 13 лет. Начало половой жизни – в 18 лет. Неудачные попытки ЭКО – трижды. Настоящая беременность наступила спонтанно. Соматический анамнез не отягощен.

Объективно. Беременная среднего роста, правильного телосложения, умеренного питания. АД 110–70 мм рт. ст., пульс 78 уд./мин. По органам и системам – без патологии. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет беременности, соответственно 15 неделям.

Данные инструментального обследования. УЗИ от 23.12.2019. В матке один плод, соответствует 14–15 неделям. С/б (+). Плацента по задней стенке толщиной 15 мм, нижний край на 2 см выше внутреннего зева. Околоплодные воды в норме. Длина шейки матки – 26 мм. Данные лабораторных исследований. Все лабораторные данные в пределах нормы, за исключением гемоглобина – 105 г/л, во влагалищном мазке большое количество лейкоцитов, обнаружен грибок.

Выставлен клинический диагноз «беременность 15 недель. Угрожающий поздний выкидыш. ОАГА. ИЦН. Анемия легкой степени. Кандидозный вагинит».

Назначена терапия, направленная на пролонгирование беременности, санацию влагалища. Учитывая наличие ИЦН, выявленной при УЗИ, в комплекс лечения включен микронизированный прогестерон вагинально 400 мг в сутки (согласно клиническим рекомендациям).

В ночь с 25 на 26.12.2019 у беременной появились жалобы на острую зубную боль, повышение температуры до 38 °С, в связи с чем 26.12.2019 она направлена на консультацию к стоматологу. Стоматологом выставлен диагноз «острый гнойный одонтогенный периостит сверху справа». Произведена операция – «периостеотомия, вскрытие абсцесса.

Дренирование». Назначены антибиотик амоксициллин и промывание ротовой полости фурацилином.

27.12.2019 состояние удовлетворительное, температура субфебрильная, сохраняются жалобы на умеренную зубную и головную боль, отмечается незначительная локальная отечность в области верхней челюсти справа.

27.12.2019 в 18:00 у больной отмечаются подъем температуры до 39,5 °С, потрясающий озноб, пульсирующая головная боль, тахикардия – 140 уд./мин., гипертензия – 140/90 мм рт. ст., SpO₂ – 87%. Выставлен предположительный диагноз «одонтогенный сепсис». Дальнейшее лечение проводилось в условиях ОАРИТ. Произведена замена амоксициллина на комплекс антибиотиков широкого спектра действия (меронем и ванкомицин), начата инфузия кристаллоидов, ремберина, дексаметазон. В 19:30 состояние беременной тяжелое. АД – 82/50 мм рт. ст., пульс – 130 уд./мин., температура – 38,6 °С, SpO₂ – 97%. Взяты анализы *cito*, С-реактивный белок – 120,65, гипопропротеинемия – 56,2 г/л, гемоглобин снизился до 84 г/л, лейкопения – 2,8 × 10⁹/л, тромбоцитопения – 84/л.

27.12.2019 беременная проконсультирована неврологом: менингеальные симптомы отрицательные, данных за неврологическую патологию нет.

28.12.2019 в 08:00 беременная в ОАРИТ, состояние расценивается как средней тяжести. АД – 114/64 мм рт. ст., пульс – 98 уд./мин., SpO₂ – 98 %, температура – 37,5 °С. Диурез адекватный. ЧДД – 26 раз в минуту. Анализ крови на прокальцитонин – 36,0 нг/мл, лактат крови – 5,2 ммоль/л. Продолжается терапия. Общий и биохимический анализы крови в динамике представлены в табл. 1 и 2.

28.12.2019 произведена процедура гемосорбции.

29.12.2019 осмотрена врачом ЧЛХ (челюстно-лицевой хирургии): состояние больной ближе к тяжелому, жалобы на боли в верхней челюсти справа. Температура – 36,8 °С, отмечается отек в области верхней губы.

Под местной анестезией произведено разведение краев раны с повторным дренированием. Диагноз «периостит верхней челюсти справа». В анализах: общий белок – 44,3 г/л, альбумин – 28,2 г/л, СРБ – 85, лейкоциты – 13,5 × 10⁹, тромбоциты – 95/л, эритроциты – 2,5 × 10¹², гемоглобин – 74 г/л. Продолжает получать терапию в прежнем объеме. С целью коррекции гипопропротеинемии перелиты альбумин 400 мл и аминовен 500 мл.

30.12.2019 (4-е сутки) отмечается положительная динамика в состоянии больной, жалоб нет, гемодинамика в норме, температура – 36,5 °С, стул и диурез в норме. Повторно произведено УЗИ: один плод, соответствует 15 неделям беременности. С/б+. Плацента по передней стенке, степень зрелости – 0, толщина – 15 мм. Околоплодные воды в норме. УЗИ печени – без патологии. УЗИ почек – без патологии.

01.01.2020 больная переводится из ОАРИТ в общую палату в удовлетворительном состоянии. 03.01.2020 выписана из стационара под наблюдение врача ЖК по месту жительства. Рекомендации при выписке: продолжить терапию прогестеронами, антианемическое лечение.

Через 2 недели беременная поступает в республиканскую клинику с отошедшими околоплодными водами в сроке 18 недель беременности. Через 2 дня произошел поздний индуцированный аборт.

Обсуждение

Общезвестно, что пациенты с иммунодефицитными состояниями относятся к группе риска по развитию септических осложнений.

В связи с этим любой хронический источник инфекции, в том числе и в полости рта, должен быть выявлен и санирован на этапе планирования беременности. Неадекватная стартовая антибактериальная терапия является фактором риска летального исхода у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области [2].

Таблица 1
Биохимия крови в динамике лечения

Дата	24.12.2019	27.12.2019	28.12.2019	29.12.2019	30.12.2019
Общий белок, г/л	64,60	56,20	56,60	44,30	53,90
Альбумин		31,90	31,60	28,20	36,60
Креатинин, мкм/л	65,50	76,20	56,40	68,30	71,60
Мочевина, ммол/л	1,76	1,31	1,11	1,19	2,32
Глюкоза, ммол/л	3,65	7,80	8,90	6,20	5,38
АЛТ, Ед/л	8,40	26,20	25,10	25,60	26,90
АСТ, Ед/л	11,80	32,10	25,70	21,50	17,40
ЩФ, Ед/л	112,90	283,10	234,80	209,50	196,90
Билирубин общий, мкм/л	10,50	12,23	11,36	6,57	7,97
Железо, мкм/л	22,03	2,51	1,44	1,30	3,84
Кальций		1,91	1,96	1,99	1,75
Магний		0,85	0,78	0,62	0,76
СРБ		120,65	144,51	85,13	

Таблица 2
Общий анализ крови в динамике терапии

Дата	24.12.2019	27.12.2019 (утро)	27.12.2019 (вечер)	28.12.2019	29.12.2019	30.12.2019	31.12.2019
Лейкоциты, 10^9 /л	8,00	11,00	0,90	11,20	13,50	11,20	9,10
Нейтрофилы, %	67,90	86,00	72,80	91,80	78,90	80,10	73,50
Лимфоциты, %	23,40	7,70	18,30	4,60	9,20	11,70	17,2
Эозинофилы, %	0,10	0,00	0,10	0,20	0,10	0,00	0,10
Палочкоядерные		3			5		
Сегментоядерные		80			72		
Моноциты, %	7,70	6,10	8,30	3,10	10,90	6,90	8,00
Эритроциты, 10^{12} /л	3,58	3,33	2,90	2,87	2,54	2,78	2,79
Гемоглобин, г/л	105	98	93	85	74	83	80
Гематокрит, %	32,40	29,90	25,2	25,70	22,90	25,00	25,00
Тромбоциты/л	177	140	84	104	95	108	102
СОЭ, мм/ч	35	55	55	55	50	50	48

Требуется незамедлительное подключение эмпирических антибиотиков широкого спектра действия, направленных на наиболее вероятные возбудители, и быстрый переход на более узкопрофильные препараты, основываясь на результатах бактериологического посева и чувствительности к антибиотикам. И конечно же никакая интенсивная

терапия не даст эффект без адекватной хирургической санации очага инфекции.

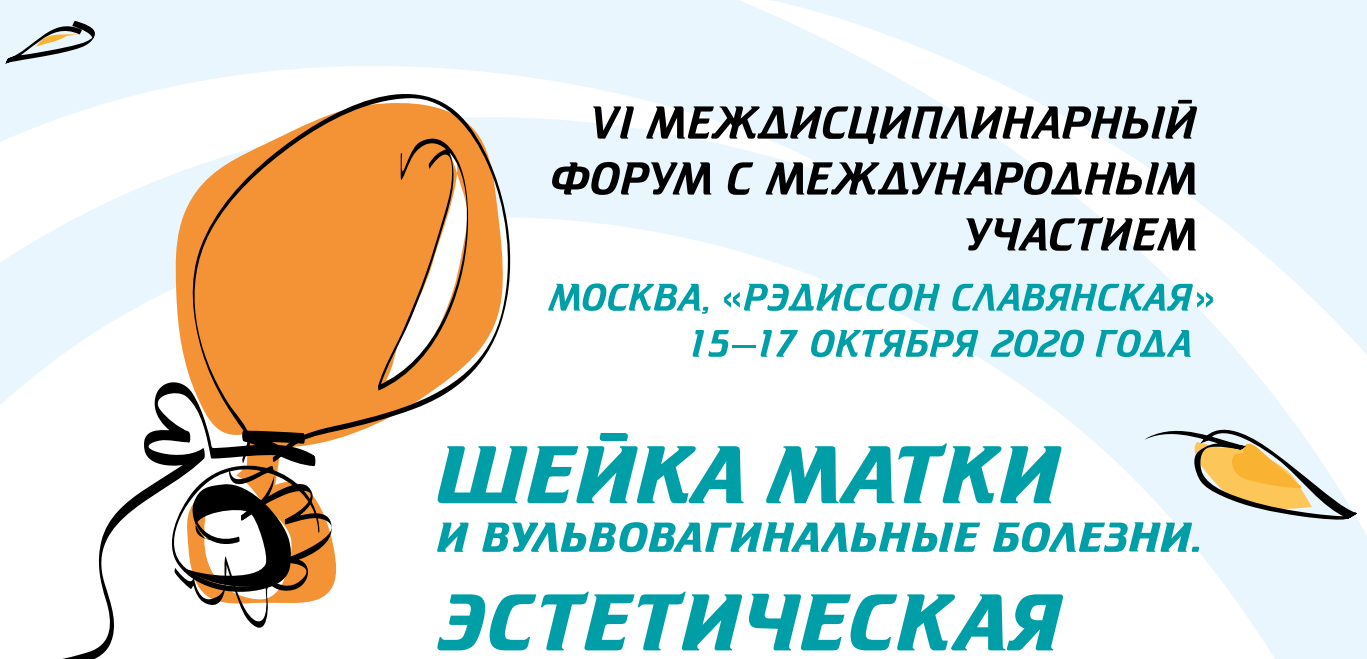
Список литературы

1. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения), утвержденные МЗ РФ 6 февраля 2017 года № 15-4/10/2-728. – Москва, 2017. – 59 с.
2. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе перитонит, утвержденные постановлением № 14 совета СТАР от 24.04.2018. – Москва, 2018. – 37 с.

3. Albright C., Ali T. N., Lopes V., Rouse D. J. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.010>.
4. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Том 13, № 4. С. 4–10. [Rudnov V. A., Kulabuhov V. V. Sepsis-3: obnovernnye kljuchevye polozhenija, potencial'nye problemy i dal'nejšie prakticheskie shagi. // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2016. – Tom 13, № 4. In Rus.] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.

Для цитирования: Какваева С.Ш., Магомедова М.А., Джахилова А.Н. Сепсис у беременной, развившийся вследствие перитонита. Медицинский алфавит. 2020 (16): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-61-63>.

For citation: Kakvaeva S. Sh., Magomedova M. A., Dzhalilova A. N. Clinical case of peritonitis in pregnant women complicated by sepsis. Medical alphabet. 2020 (16): 61–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-61-63>.



**VI МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ**

**МОСКВА, «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»
15–17 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА**

**ШЕЙКА МАТКИ
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ.
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
ГИНЕКОЛОГИЯ**

 +7 (499) 346 3902

 stpraesens

 info@praesens.ru

 praesens

 praesens.ru

 statuspraesens



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XXI Мать и Дитя

ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушеров России

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
авиа- и ж/д билетов:

Менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Менеджер по маркетингу

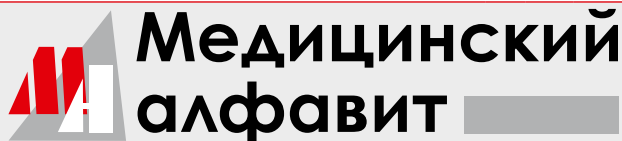
Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 709-92-93

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

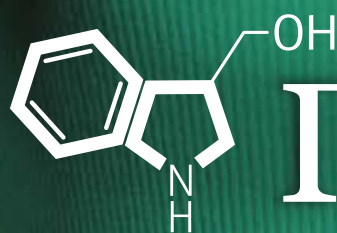
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Кассир Дата _____ Сумма платежа _____ Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	Квитанция
	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Кассир Дата _____ Сумма платежа _____ Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.



Гарде 150

негормональный блокатор эстрогеновых рецепторов

- **Индол-3-карбинол** — это универсальный корректор патологических пролиферативных процессов в женской репродуктивной системе^{1,2}.
- **Гарде 150** с высоким содержанием индол-3-карбинола (150 мг на 1 капсулу³) нормализует метаболизм эстрогенов^{1,2} и может эффективно воздействовать на эстрогензависимые состояния матки и молочной железы.

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

РЕКОМЕНДОВАНО
принимать по 1 капсуле 2 раза в день
не менее 1 месяца



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Вашакмадзе С.Л. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии// Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2016:№3:с.80-87. 2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Скрининг и ранняя диагностика рака репродуктивных органов. «Молодая гвардия», 2-е издание. 2016. 244с. 3. Инструкция по применению Гарде 150

www.cscpharma.ru



БАД — НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

