

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2020 | TOM 22 | № 2
VOL. 22 | No. 2

CONSILIUM
MEDICUM

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДХК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



Реклама

¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

gynecology.orscience.ru

2020 | том 22 | №2

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. журнал включен в базу данных ВИНТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

Главный редактор журнала:

Прилепская Вера Николаевна,

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

Ответственный секретарь:

Куземин Андрей Александрович,

к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Серов Владимир Николаевич,** академик РАН, д.м.н., профессор, Российское общество акушеров-гинекологов, Москва, Россия
- **Савельева Галина Михайловна,** академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
- **Сухих Геннадий Тихонович,** академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Вихляева Екатерина Михайловна,** чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Мельниченко Галина Афанасьевна,** академик РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия
- **Козаченко Владимир Павлович,** д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Пестрикова Татьяна Юрьевна,** д.м.н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна,** д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
- **Битцер Иоханнес,** д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария
- **Серфати Давид,** д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция
- **Бартфай Джорджи,** д-р наук, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия
- **Джепаззани Андреа,** д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961. Периодичность: 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Общий тираж: 15 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Каталог «Пресса России» 29572.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2020 г.



ИЗДАТЕЛЬ: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес:
127055, Москва, а/я 106

Коммерческий директор:
Наталья Ливенская
n.livenskaya@conmed.ru

Отдел рекламы и маркетинга:
Юлия Жолудева
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Работа с подписчиками:
podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Москва,
ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:
Борис Филимонов
Исполнительный директор:
Эвелина Батова


Научный редактор:
Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Евгения Аратова,
Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Адрес типографии:
107023, Москва,
ул. Электrozаводская, 21

**CONSILIUM
MEDICUM**

 объединённая редакция

GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

gynecology.orscience.ru

2020 | VOL. 22 | No. 2

The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health.

The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018, the Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ).
The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index, Scopus.

Editor-in-Chief:

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor:

Andrey A. Kuzemin,

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

EDITORIAL BOARD

- **Vladimir N. Serov,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia
- **Galina M. Savelyeva,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- **Gennadiy T. Sukhikh,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Ekaterina M. Vichlyeva,**
M.D., Ph.D., Professor, Associated Member of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
- **Galina A. Melnichenko,**
M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- **Vladimir P. Kozachenko,**
M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
- **Tatyana Yu. Pestrikova,**
M.D., Ph.D., Professor, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
- **Tatyana E. Belokrinitskaya,**
M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia
- **Johannes Bitzer,**
M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland
- **David Serfaty,**
M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France
- **Georgy Bartfai,**
M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary
- **Andrea Riccardo Genazzani,**
M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

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

Registration number: ПИ №ФС77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

Circulation: 15 000 copies.

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

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2020.



PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Commercial Director:
Natalia Livenskaya
n.livenskaya@conmed.ru

Department of Advertising
and Marketing:
Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Subscription:
podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address:
31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia
Phone: +7 (495) 098-03-59
Website: orscience.ru
E-mail: or@hpmp.ru


Medical Director: Boris Filimonov
Chief Executive: Evelina Batova

Science Editor: Elena Naumova
Literary editor-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova,
Olga Melenteva

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
21 Electroavodskaya st.,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

 объединённая
редакция

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных
С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, О.Б. Мамиев 6

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность различных протоколов подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий
Я.А. Петросян, А.Г. Сыркашева, А.Ю. Романов, Н.П. Макарова, Е.А. Калинина 17

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России
Н.В. Куликова, И.И. Коваленко, Л.С. Литвинова, Н.В. Шперлинг, А.В. Иванов, Д.С. Скуратовская, Д.В. Байбуз, Я.А. Лебедева, Е.М. Пестун 22

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ эффективности применения сред с гиалуроновой кислотой в криопотоколах
Н.В. Протопопова, Е.Б. Дружинина, К.В. Крылова, Ю.В. Мильникова, Я.А. Дворянов, А.В. Лабыгина, И.И. Коваленко 26

ОБЗОР

Прегавидарная подготовка, беременность и роды, особенности течения послеродового периода при рассеянном склерозе (обзор литературы)
А.Д. Купина, Ю.А. Петров 30

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ятрогенный химеризм у пациентки с анемией Фанкони и задержкой полового развития
З.Х. Кумыкова, И.А. Киселева, З.К. Батырова, О.А. Буяновская 35

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клиническое наблюдение: дивертикул уретры с кальцинатами у женщины в перименопаузе
В.Д. Чупрынин, А.А. Горпенко, Н.В. Зайцев, А.В. Асатурова, Н.А. Буралкина 38

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога
Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шептулин 41

ОБЗОР

Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом
Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева 46

CONTENTS

REVIEW

New coronoviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women
Sergey P. Sinchikhin, Lusine V. Stepanyan, Oleg B. Mamiev 6

ORIGINAL ARTICLE

Preparation of endometrium for frozen embryo transfer cycles
Yana A. Petrosyan, Anastasiya G. Syrkasheva, Andrey Yu. Romanov, Nataliya P. Makarova, Elena A. Kalinina 17

ORIGINAL ARTICLE

Association of MUC2 and CYP11B2 genes single nucleotide polymorphisms with the external genital endometriosis development in female patients of the Slavic population of the Russian Northwestern Federal District
Natal'ia V. Kulikova, Inna I. Kovalenko, Larisa S. Litvinova, Natal'ia V. Shperling, Andrei V. Ivanov, Daria A. Skuratovskaia, Dmitrii V. Baibuz, Ianina A. Lebedeva, Evgeniia M. Pestun 22

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of efficiency of application of media with hyaluronic acid in cryoprotocols
Natalia V. Protopopova, Elena B. Druzhinina, Kseniia V. Krylova, Iuliia V. Mylnikova, Jan A. Dvoryanov, Albina V. Labygina, Inna I. Kovalenko 26

REVIEW

Pregravid preparation, pregnancy and childbirth, especially the course of the postpartum period in patients with multiple sclerosis (literature review)
Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov 30

CLINICAL CASE

Iatrogenic chimerism in a patient with Fanconi anemia and delayed puberty
Zaira Kh. Kumyкова, Irina A. Kiseleva, Zalina K. Batyrova, Olga A. Buyanovskaya 35

CLINICAL CASE

Case study: urethral diverticulum with calcifications in a premenopausal woman
Vladimir D. Chuprinin, Anton A. Gorpenko, Nikon V. Zaitsev, Aleksandra V. Asaturova, Natalia A. Buralkina 38

CLINICAL CASE

An interdisciplinary approach to the problem of gallstone disease in women: a view of a gynecologist
Yulia B. Uspenskaya, Irina V. Kuznetsova, Arkadiy A. Sheptulin 41

REVIEW

Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval
Elena N. Andreeva, Ekaterina V. Sheremetyeva 46

Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных

С.П. Синчихин[✉], Л.В. Степанян, О.Б. Мамиев

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

[✉]doc_sinchihin@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название заболеванию, вызванному коронавирусом SARS-CoV-2, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а 11 марта 2020 г. генеральный директор ВОЗ заявил, что мировое сообщество столкнулось с новой пандемией. Быстрое распространение данного заболевания требует получения новых знаний по его диагностике и лечению. Вместе с тем необходимо помнить, что и другими острыми респираторными вирусными заболеваниями ежегодно болеет 30–40% всего населения мира. В нашей стране каждый год регистрируют от 27 до 41 млн случаев заболеваний острой респираторной вирусной инфекцией, острыми респираторными заболеваниями и гриппом. Исходя из изложенного, авторами была поставлена **цель** на основе современных данных сформировать у акушеров-гинекологов теоретические основы для практической работы с беременными пациентками при новой коронавирусной инфекции и респираторных вирусных заболеваниях.

Материалы и методы. В информационный материал включены данные зарубежных и отечественных научных статей, имеющихся в Pubmed и на ресурсах Интернета по данной теме, опубликованных за последние 5 лет.

Результаты. Проведен системный анализ данных, содержащихся в современной литературе, о различных инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательной системы и COVID-19. Представлены исторические сведения о пандемиях, связанных с респираторными заболеваниями. Отмечены клинические особенности течения острых респираторных вирусных заболеваний, гриппа и коронавирусной инфекции, а также различных видов пневмоний. Обращено внимание на важность проведения профилактических мероприятий для предупреждения распространения инфекций. Представлена акушерская тактика ведения беременных с новым коронавирусным заболеванием. Часть информации представлена в виде обобщающих материал таблиц и рисунков.

Заключение. Следует надеяться, что подготовленная лекция будет способствовать не только повышению информационно-образовательных знаний, но и окажется полезной для работы врача акушера-гинеколога, в том числе и в неблагоприятный по респираторным вирусным заболеваниям эпидемиологический период.

Ключевые слова: беременность, акушерская тактика, COVID-19, респираторные вирусные заболевания, пневмония.

Для цитирования: Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных. Гинекология. 2020; 22 (2): 6–16. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200129

Review

New coronoviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women

Sergey P. Sinchikhin[✉], Lusine V. Stepanyan, Oleg B. Mamiev

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

[✉]doc_sinchihin@mail.ru

Abstract

Relevance. On February 11, 2020, the World Health Organization (WHO) gave the official name for the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus – COVID-19 (Coronavirus disease 2019), and on March 11, 2020, the Director-General (WHO) stated that the world the community is facing a new pandemic. The rapid spread of this disease requires new knowledge on its diagnosis and treatment. At the same time, it must be remembered that 30–40% of the entire world population is sick with other acute respiratory viral diseases every year. In our country, annually from 27 to 41 million cases of acute respiratory viral infection (ARVI), acute respiratory disease (ARD) and flu are recorded. Based on the foregoing, the authors set a goal – on the basis of modern data to form the theoretical basis for obstetrician-gynecologists for practical work with pregnant patients with new coronavirus infection and respiratory viral diseases.

Materials and methods. The information material includes data from foreign and domestic scientific articles available in Pubmed and Internet resources on this topic, published over the past 5 years.

Results. A systematic analysis of the data contained in the modern literature on various infectious and inflammatory diseases of the respiratory system and COVID-19 has been carried out. Historical information on pandemics associated with respiratory diseases is presented. Clinical features of the course of acute respiratory viral diseases, flu and coronavirus infection, as well as various types of pneumonia, were noted. Attention is drawn to the importance of carrying out preventive measures to prevent the spread of infections. Introduced obstetric management of pregnant women with a new coronavirus disease. Part of the information is presented in the form of tables and figures summarizing the analyzed material, which makes the information presented especially memorable.

Conclusion. It is hoped that the prepared lecture will not only enhance information and educational knowledge, but will also be useful for the work of an obstetrician-gynecologist, including in the epidemiological period that is unfavorable for respiratory viral diseases.

Key words: pregnancy, obstetric tactics, COVID-19, respiratory viral diseases, pneumonia.

For citation: Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V., Mamiev O.B. New coronoviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women. Gynecology. 2020; 22 (2): 6–16. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200129

В связи со вспышкой и быстрым распространением COVID-19 во всем мире обострилась актуальность повышения знаний не только о новой коронавирусной инфекции, но и в целом о респираторных вирусных заболеваниях со стороны врачей всех специальностей, в том числе и акушеров-гинекологов.

Исходя из указанного, авторами данной публикации поставили цель – на основе современных данных сформировать у акушеров-гинекологов теоретические основы для практической работы с беременными пациентками при новой коронавирусной инфекции и респираторных вирусных заболеваниях.

Проблемы острых респираторных заболеваний вирусной этиологии обусловлены широким их распространением, высокой контагиозностью, трудностями в эпидемиологической управляемости, а также риском развития тяжелых осложнений у определенной категории пациентов [1].

Респираторные вирусные заболевания занимают 1-е место в структуре всех инфекционных заболеваний, составляя среди них 95%. Указывается, что, периодически повторяясь, респираторные вирусные заболевания у одного человека суммарно могут составлять около 1 года всей его жизни [2].

Таблица 1. Основные мировые эпидемии гриппа
Table 1. Major global influenza epidemics

Название эпидемии	Годы	Начало заболевания	Пути распространения	Общее число погибших	Летальность, %
Пандемия «испанка» <i>Influenza A virus H1N1</i>	1918–1919	Канзас-Сити (США)	Европа, Азия, Америка, все континенты	50–100 млн	2,5
Пандемия «азиатский грипп» <i>Influenza A virus H2N2</i>	1957–1958	Дальний Восток (Россия)	Азия, Европа, все континенты	70 тыс.	0,1
Пандемия «гонконгский грипп» <i>Influenza A virus H3N2</i>	1968–1969	Гонконг	Азия, Европа, все континенты	33 800	0,1
«Птичий грипп» <i>Influenza A virus H5N1</i>	1995–2005	Гонконг	Азия, Европа, все континенты	70 тыс.	до 60
«Свиной грипп» <i>Influenza A (A/H1N1, A/H1N2, A/H3N1, A/H3N2 и A/H2N3)</i>	2009–2010	Гонконг	Азия, Европа, все континенты	203 тыс.	1–4
Сезонный грипп <i>Influenza A, B, C</i>	Ежегодно	Повсеместно	Повсеместно	290–600 тыс. в год (по данным ВОЗ)	<0,1

Рис. 1. Заведующая приемным отделением Центральной больницы г. Ухань (КНР), доктор Ай Фэнь, встретившаяся с первым больным, у которого возникло новое коронавирусное заболевание (COVID-19).
Fig. 1. The Head of the Admission Department of the Wuhan Central Hospital (People's Republic of China), Dr. Ai Fen, who met with the first patient who developed a new coronavirus disease (COVID-19).



Наиболее уязвимая категория людей для острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), гриппа и коронавирусной инфекции – это не только люди пожилого возраста, но и беременные женщины. Ввиду снижения иммунной реактивности организма у них повышается риск развития тяжелых осложнений. Тяжесть осложнений обусловлена не только изменениями в организме матери, но и плода. В 90% случаев причиной нарушения развития беременности и формирования эмбриона-плода являются эпигенетические нарушения, в том числе стойкие изменения в системе иммунорегуляции беременности. На уровне феноменов установлено, что внутриутробное развитие напрямую зависит от функционального состояния иммунной системы матери и регулируется, в частности, многими интерлейкинами, интерферонами и эмбриотропными антителами класса IgG. Кроме того, у вирусов появляется тропность по усилению патологических изменений в пораженных органах у тех пациентов, у которых имеются хронические заболевания легких, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ожирение и др. [3–7].

В различные годы в мире ранее наблюдались массовые вспышки заболеваний, вызванные различными видами гриппа (табл. 1). Наиболее известной для населения являлась пандемия, которая называлась «испанка» и при которой за 1 год (1918–1919 г.) по разным данным во всем мире умерли от 50 до 100 млн человек, несмотря на общую летальность

Таблица 2. Этиология различных видов гриппа
Table 2. Etiology of various types of *Influenza*

Название эпидемии	Название возбудителя
«Испанка»	<i>Influenza A virus H1N1</i>
«Азиатский грипп»	<i>Influenza A virus H2N2</i>
«Гонконгский грипп»	<i>Influenza A virus H3N2</i>
«Птичий грипп»	<i>Influenza A virus H5N1</i>
«Свиной грипп»	<i>Influenza A (A/H1N1, A/H1N2, A/H3N1, A/H3N2 и A/H2N3)</i>
«Сезонный грипп»	<i>Influenza A, B, C</i>

от данного заболевания, составляющую 2,5% [8–10]. Следует отметить, что при так называемом «птичьим гриппе» летальность составляет 40–60%, а при сезонном гриппе – менее 0,1% (см. табл. 1) [11, 12]. Как правило, за развитие эпидемий респираторных вирусных заболеваний ответственны определенные виды вирусов, с особенностями своего микроскопического и генотипического строения, жизненного цикла, вирулентности и др. (табл. 2).

11 марта 2020 г. генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Аданом Гебреисус заявил, что мировое сообщество столкнулось с новой пандемией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. За месяц до этого сообщения, 11 февраля 2020 г., ВОЗ присвоила официальное название этому заболеванию – Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Представляет интерес история развития вспышки нового заболевания [13–16].

От заведующей приемного отделения Центральной больницы города Ухань (Китайская Народная Республика) доктора Ай Фэнь (рис. 1) стало известно, что 18 декабря 2019 г. в указанное лечебное учреждение поступил 65-летний мужчина с необычной респираторной инфекцией [17, 18]. Он сообщил, что болеет несколько дней и успел посетить врача в поликлинике, который назначил ему лечение, включая антибиотики. Однако состояние больного прогрессивно ухудшалось. При поступлении ему сделали бронхоскопию, компьютерную томографию и бронхоальвеолярный лаваж, а биологический материал из легких отправили на лабораторное исследование. До болезни мужчина работал на уханьском рынке морепродуктов Хуанань, где торговал экзотическими животными, в том числе летучими мышами, носителями коронавируса, который, как принято считать на сегодняшний день, после мутации стал возбудителем нового заболевания – COVID-19. Однако в тот период об этом еще не знали.

Позже, 27 декабря 2019 г., в Центральную больницу г. Ухань перевели второго пациента с респираторными симптомами аналогично первому пациенту. Второй больной был на 20 лет моложе первого, не имел хронических заболеваний, однако его состояние оценивалось как крайне тяжелое. До перевода этот пациент 10 дней получал лечение в другой больнице провинции Хубей.

Получив результаты, доктор Ай Фэнь обнаружила колонии различных респираторных бактерий, синегнойной

палочки и коронавируса SARS. При этом она хорошо знала по своей практической работе, что данный коронавирус был возбудителем в 2003 г. вспышки атипичной пневмонии, с которой удалось в Китае относительно быстро справиться. Однако среди заразившихся смертность достигала 9%, а среди больных старше 50 лет умирал каждый 2-й пациент.

Доктор Ай Фэнь о результатах анализов и своих предположениях немедленно сообщила коллегам и руководству больницы и напомнила о необходимости принятия неотложных мер предосторожности для нераспространения инфекции и предупреждения заражения медицинских работников и других пациентов в больнице. Однако 1 января 2020 г. она и ее коллеги были вызваны на дисциплинарную комиссию больницы, и им был объявлен строгий выговор. После встречи с администрацией Ай Фэнь попросила снять ее с должности, но получила отказ.

Первоначально многие пациенты были так или иначе связаны с рынком морепродуктов, поэтому вначале было сделано предположение об исключительно фекально-оральном пути передачи инфекции, при этом основным источником заболевания считали мясо экзотических животных. Однако в последующем стали заболевать люди, которые никогда не употребляли в пищу экзотические продукты и не посещали рынок Хуанань. Кроме того, тяжело заболела одна из медсестер, которая контактировала с поступающими в больницу больными людьми. Несмотря на это, до 19 января 2020 г. считали, что передача вируса от человека к человеку исключена. Все изменилось после того, как Ухань посетил известный 83-летний китайский эпидемиолог Чжун Наньшан. Он сообщил, что новая коронавирусная инфекция передается от человека к человеку, а город Ухань и Китай в целом стоят на пороге эпидемии. На следующий день официальные китайские власти объявили строжайший карантин, закрыли въезд и выезд в провинцию Хубэй и начали быстро возводить новые больницы исключительно для пациентов с COVID-19. Кроме того, власти Китая уведомили ВОЗ, что в Ухани обнаружены случаи пневмонии неясного происхождения. За несколько часов до закрытия этого города в Центральную больницу поступили 1523 человека, из них 655 больных имели высокую температуру и признаки тяжело протекающего респираторного вирусного заболевания. Стала обращать на себя внимание высокая контагиозность заболевания. За январь–февраль 2020 г. заразились больше 200 сотрудников Центральной больницы города Ухань, в том числе и руководители лечебного учреждения, которые на начальном этапе препятствовали информированию сотрудников и общественности об опасности новой коронавирусной инфекции, а также офтальмолог Ли Вэньян, которого вызывали в полицию за распространение слухов и который в последующем скончался от COVID-19.

Следует отметить, что высшее руководство Российской Федерации с самого начала серьезно отнеслось к информации о новой коронавирусной инфекции в Китае, поэтому очень рано российским правительством были приняты упреждающие меры, направленные на снижение темпов роста числа инфицированных людей. На начальном этапе (декабрь 2019 г. – январь 2020 г.) были закрыты пункты пропуски на сухопутной границе, ограничено авиационное и железнодорожное сообщение с Китаем. Силами транспортной военной авиации провели срочную эвакуацию граждан России из Китая и обеспечили для них карантинный режим. За людьми, прибывающими в РФ из стран с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, стал осуществляться социально-медицинский контроль.

В последующем (февраль–март 2020 г.) усилился контроль за пациентами, заболевшими любыми респираторными вирусными заболеваниями. Начали проводить обязательное исключение коронавируса у больных пневмонией, было ограничено (до 50 человек) число участвующих в различных массовых мероприятиях, стал проводиться строгий контроль за соблюдением санитарно-гигиенических норм в местах скопления людей. Кроме того, через средства мас-

совой информации, информационные службы в аэропортах и железнодорожных вокзалах информировали граждан о мерах профилактики коронарусной инфекции.

С апреля 2020 г. на территории России введен режим самоизоляции. Указанные эпидемиологические мероприятия способствовали предупреждению высокого темпа роста заболевания COVID-19 в РФ и позволили подготовить лечебные учреждения страны к увеличению численности больных с коронарусной инфекцией, которым требовалось стационарное лечение.

Возвращаясь к общей теме инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхательной системы, следует отметить, что причиной ОРВИ, как правило, являются риновирусы (лат. Rhinovirus, от др.-греч. ῥίς/ῥίνας — нос), к этиологическим факторам острых респираторных заболеваний (ОРЗ) относятся бактериальная флора, а грипп вызывают различные виды вируса *Myxovirus influenzae*, который относится к семейству ортомиксовирусов. В настоящее время известно о 2 тыс. различных типов вируса гриппа [19].

Сезонные пики заболевания гриппом, которые могут затрагивать до 20% населения региона, вызываются типом А и В [20].

Вирус гриппа типа А и его разновидности инфицировать как человека, так и животных, хотя являются более общими для людей. Дикая птица часто выступают в роли переносчика этого типа вируса. Штаммы вируса гриппа типа А постоянно меняются. В отличие от типа А, вирус гриппа типа В встречается только среди людей. Эта разновидность гриппа может привести к менее тяжелым последствиям, чем вирус гриппа типа А. Вирус гриппа типа В не классифицируется на подтипы и никогда не вызывал пандемию. Вирус гриппа типа С также встречается только у людей. Он более слабый по своему патологическому действию, чем тип А и В [21].

Отдельно следует остановиться на так называемых «птичьим» и «свином» гриппах. Вирус птичьего гриппа вызывает птичий грипп. Птицы могут быть заражены вирусами гриппа типа А и всеми его подтипами. Птицы не могут переносить вирусы гриппа типа В или С. Существует три основных подтипа птичьего гриппа: H5, H7 и H9. Подтипы H5 и H7 наиболее опасны и могут привести к смертельному исходу, в то время как подтип H9 менее опасен. Вирус типа H5N1 имеет способность переходить от диких птиц к домашней птице, а затем на людей. В то время как дикие птицы выработали иммунитет к этому разрушительному вирусу и не имеют смертельных последствий от H5N1, данный вирус приводит к летальному исходу у 1/2 больных, инфицированных им. Птичий грипп, как правило, передается только в результате контакта человека с инфицированными птицами. Распространение этой инфекции от человека к человеку встречается крайне редко. Кроме того, люди не в состоянии заразиться вирусом птичьего гриппа при употреблении в пищу правильно приготовленных кур, индеек или уток. Высокие температуры убивают вирус. Признаки птичьего гриппа у заболевших людей имеют клинические сходства с признаками, которые встречаются при сезонном гриппе [20, 21].

Свиной грипп вызывает грипп типа А (H1N1), очень быстро поражает дыхательную систему человека, при этом могут наблюдаться сильная диарея, тошнота и рвота. Одной из особенностей свиного гриппа является быстрое прогрессирование заболевания и ухудшение клинической картины в течение 1–2 дней от появления первых симптомов. Следует отметить, что смертность у беременных женщин при гриппе А (H1N1) в 5–10 раз превышает смертность среди небеременных пациенток [22–24].

Как ранее было уже отмечено, COVID-19 связан с вирусом SARS-CoV-2, который относится к РНК-содержащему коронавирусу, способному инфицировать человека и некоторых животных. Следует отметить, что распространение коронарусной инфекции ранее уже встречалось (рис. 2), однако с пандемией, связанной с COVID, мировое сообщество столкнулось только в начале 2020 г. В настоящее время

Рис. 2. Встречаемость коронавируса до 2019 г.
Fig. 2. Coronavirus incidence until 2019.



патогенез COVID-19 изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют. Однако известно, что иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий, и возможно повторное заражение [25–28]. Вместе с тем в настоящее время возлагаются большие надежды на создание вакцины против SARS-CoV-2.

Распространение любой респираторной вирусной инфекции происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путем. Основным источником инфекции – это больной человек, а факторы передачи – воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом. В большинстве случаев (75–85%) наблюдаются семейные очаги инфекции. При этом известно, что при комнатной температуре, например, SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 сут. Вирус SARS-CoV-2 может быть получен из фекалий больного человека, поэтому нельзя исключить и фекально-оральный механизм передачи вируса [27–29].

Работами ряда ученых на сегодняшний день не подтверждается вертикальный путь передачи коронавирусной инфекции от матери плоду [30–32]. Однако в некоторых публикациях сообщается о рождении ребенка с коронавирусной инфекцией после абдоминального способа родоразрешения пациентки с COVID-19 [33–35]. Вместе с тем нельзя исключить, что заражение ребенка в такой ситуации могло произойти через воздух операционной. Поэтому очень важно соблюдать строгие меры по предупреждению передачи любой респираторной вирусной инфекции во время родов и после них [36].

Возбудители острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа поражают, как правило, слизистую оболочку верхних отделов дыхательной системы. Кроме этого, коронавирусы достаточно быстро поражают и альвеолы легких [37, 38]. В начале развития заболевания при недостаточной ответной реакции иммунной системы происходит нарушение барьерной функции организма, и вирусы распространяются с током крови по всему телу [38]. Кроме того, быстрая колонизация в дыхательных путях и других органах не только вирусом, но и бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и др.) способствует дополнительному развитию пневмококковой, стафилококковой, гемофильной и других инфекций, а также вызывают такие ближайшие или отдаленные осложнения, как бронхит, пневмонию, отит, синусит, гайморит, миокардит, полиневрит, плацентит, сепсис и др. Установлено, что диссеминация вируса SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*lamina cribrosa*) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия) у больного с коронавирусной инфек-

цией на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении центральной нервной системы [39, 40]. Нуклеокапсидный белок COVID-19 обнаруживается у больного человека также в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [41].

С другой стороны, при прогрессировании заболевания высокая активность воспалительной реакции на внедрение в альвеолы легких вирусов SARS-CoV-2 приводит к усиленной продукции лимфоцитами провоспалительных цитокинов и возникновению трудноуправляемого так называемого «цитокинового шторма» [42–45]. Это приводит к развитию дистресс-синдрома, который является основной причиной необходимости использования в 5–6% случаев искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для поддержания дыхательной функции больных с COVID-19. При этом следует учитывать, что при увеличении общего числа инфицированных новой коронавирусной инфекцией людей прямо пропорционально увеличивается и число пациентов, которым нужна длительная (в некоторых случаях до 4 нед) интенсивная терапия с ИВЛ. Другие словами, при наличии в конкретном населенном пункте 5 тыс. инфицированных коронавирусной инфекцией пациентов необходимо наличие в лечебном учреждении, обслуживающем данную территорию проживания людей, 250–300 аппаратов ИВЛ.

Неблагоприятные акушерские последствия респираторной вирусной инфекции напрямую связаны со сроком беременности, при котором наблюдается развитие заболевания. В I триместре гестации вирусные заболевания, сопровождающиеся высокой лихорадкой, могут привести к аномалиям развития плода, неразвивающейся беременности, индуцированному выкидышу, во II триместре – к вирусному поражению плаценты и фетоплацентарной недостаточности, а в III триместре – к преждевременному разрыву плодных оболочек, излитию околоплодных вод и преждевременным родам.

По данным китайских исследователей, основанных на ограниченном числе случаев, наличие COVID-19 у беременной и роженицы с большой вероятностью может сопровождаться, кроме преждевременных родов, развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [35]. В настоящее время нет доказательств того, что нарушение роста плода может быть связано с заболеванием матери COVID-19. Тем не менее, в 2/3 наблюдений беременности, когда у женщин была диагностирована ОРВИ, выявлены нарушения роста плода [46].

Клиническая картина респираторных вирусных заболеваний дыхательных путей при беременности не отличается от таковой вне беременности.

Главное местное клиническое проявление, объединяющее ОРВИ, ОРЗ и грипп – это острый ринит (назофарингит, «насморк»). При вирусных инфекциях наблюдаются прозрачные обильные выделения из носа, при бактериальном этиологическом факторе (при ОРЗ) выделения из носа густые, зеленого цвета.

К основным общим клиническим симптомам ОРВИ и ОРЗ относятся субфебрильная температура тела и признаки общей интоксикации организма (недомогание, слабость, повышенная утомляемость и т.д.).

Основными клиническими симптомами гриппа являются острое начало заболевания, высокая (до 40°C) температура тела пациентки, озноб, головная боль, слабость, боль в мышцах и области глаз, ринит или назофарингит. Больную может беспокоить першение в горле и сухой кашель, а также наблюдаться тошнота, рвота и кишечные расстройства.

Главными клиническими симптомами нового коронавирусного заболевания являются: лихорадка, сухой или несколько влажный кашель, а также одышка, проявления которой наиболее ярко будет наблюдаться на 6–8-й день от момента начала заболевания (рис. 3). Клинические проявления COVID-19 могут быть в виде острого респираторного вирусного заболевания с легким течением (до 80%), а

Рис. 3. Клинические особенности COVID-19.
Fig. 3. Clinical features of COVID-19.

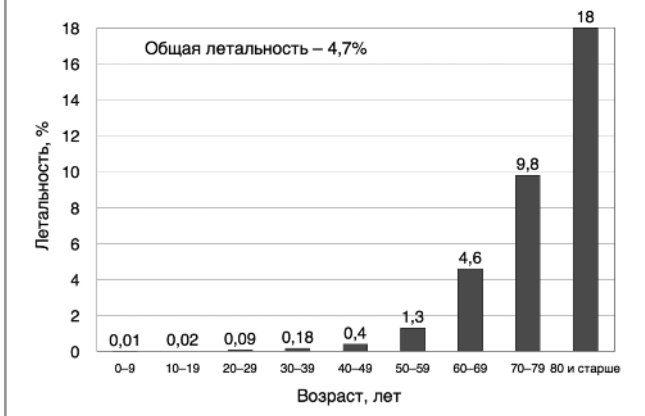
Клинические симптомы	
>90%	повышение температуры тела
80%	кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты)
55%	одышка*
44%	миалгии и утомляемость
>20%	ощущение заложенности в грудной клетке

Клинические проявления	
•	ОРВИ легкого течения
•	Пневмония, в том числе с острой дыхательной недостаточностью
•	Острый респираторный дистресс-синдром
•	Сепсис
•	Септический шок

*Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента заражения.

также пневмонии, в том числе с острой дыхательной недостаточностью [42]. Одними из главных причин летальности при COVID-19 являются острый респираторный дистресс-синдром, коагулопатические изменения и сепсис, которые наиболее часто, по данным зарубежных коллег, развиваются в старшей возрастной группе больных (рис. 4) [43–45]. Следует отметить, что более низкое число инфици-

Рис. 4. Летальность от коронавирусной инфекции в зависимости от возраста (по данным из КНР).
Fig. 4. Mortality from coronavirus infection depending on age (according to data from China).



рованных коронавирусной инфекцией среди детей ряд ученых объясняют тем фактом, что вирусы SARS-CoV, как правило, поражают клетки эпителия дыхательных путей, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2), которых до 18 лет в организме человека меньше, чем в более старшем возрастном периоде жизни [47].

На начальном этапе необходимо проводить дифференциальную диагностику развития COVID-19 с другими рес-

Таблица 3. Критерии дифференциальной диагностики респираторно- и энтеровирусных инфекций
Table 3. Criteria for differential diagnosis of respiratory and enterovirus infections

	COVID-19 (коронавирус SARS-CoV-2)	Грипп (Influenza)	Парагрипп (Paramyxoviridae)	Респираторно-синцитиальная инфекция (Human orthopneumovirus)	Аденовирусная инфекция (Adenoviridae)	Энтеровирусная инфекция (Enterovirus)
Инкубационный период	От 2 до 14 сут	От 1 до 3 сут	От 2 до 7 сут	От 3 до 6 сут	От 4 до 14 дней	От 2 до 7 сут
Начало, течение	Острое	Острое	Постепенное, подострое	Постепенное, подострое иногда затяжное	Постепенное, затяжное и волнообразное	Острое, постепенное
Ведущий клинический синдром	Катаральный и интоксикационный разной степени выраженности, в тяжелых случаях – дыхательная недостаточность, выраженность интоксикации может сохраняться 5–10 сут, температура тела 37–39°C, ринит	Интоксикационный, его длительность составляет 2–5 сут, лихорадка чаще до 39°C	Катаральный, слабая или умеренная интоксикация длительностью 1–3 сут, температура тела 37–38°C, ринит	Катаральные проявления ярко выражены, интоксикация умеренная или слабая длительностью 2–7 сут, температура тела 37°C, ринит	Катаральные проявления с начала заболевания сильно выраженные, умеренная или выраженная интоксикация длительностью 8–10 сут, температура 37–38°C, ринит	Экзантемы, пятнистая, пятнисто-папулезная, розовая, яркая, на неизменном фоне кожи, выраженная интоксикация (2–3 дня)
Кашель	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, мучительный, сохраняется 7–10 дней, может быть боль за грудной (на 3-и сутки)	Сухой, лающий, сохраняется длительное время (12–21 день)	Сухой приступообразный, продолжительностью до 3 нед, сопровождающийся болями за грудной	Влажный	Отсутствует
Изменения со стороны слизистых оболочек	Слабая, умеренная гиперемия	Носоглотка и миндалины синюшной окраски, умеренно гиперемированы, инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия мягкого неба и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликулов миндалин и задней стенки глотки	Экзантема на мягком небе, герпангина
Физикальные признаки поражения легких	Отмечается с 3–5-х суток от начала заболевания, выявляются признаки интерстициальной пневмонии	Отсутствуют, при наличии бронхита – выслушиваются сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют	Рассеянные сухие и редко – влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	При наличии бронхита – сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Атипичная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (при тяжелом течении заболевания)	Трахеит	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко	Бронхит, бронхолит, возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Отсутствует
ЛУ и поражение других органов	Увеличение ЛУ отсутствует, часто в начале заболевания развивается диарея	Увеличение ЛУ отсутствует, отмечается поражение глаз в виде инъекции сосудов склер	Заднешейные, реже – подмышечные ЛУ увеличены и умеренно болезненные	Увеличение ЛУ отсутствует, однако может быть увеличение печени и селезенки	Увеличение ЛУ отсутствует, однако наблюдаются конъюнктивит, экзантема, иногда диарея	Увеличение заднешейных ЛУ, могут наблюдаться диарея, миалгии, менингит, миокардит

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.

Таблица 4. Критерии дифференциальной диагностики пневмоний
Table 4. Criteria for the differential diagnosis of pneumonia

	Атипичная пневмония при COVID-19 (SARS-CoV-2)	Вторичная бактериальная пневмония (<i>S. pneumoniae</i> и др.)	Первичная вирусная пневмония (<i>Influenza A virus H1N1; H5N1</i> и др.)	Вирусно-бактериальная пневмония (различное сочетание вирусов и бактерий)	Орнитоз (<i>Chlamydia psittaci</i>)	Микоплазменная пневмония (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	Легионеллезная пневмония (<i>Legionella pneumophila</i>)
Срок развития	2–10 сут, иногда до 24 сут	От 14-го дня болезни	В течение первых 12–36 ч	Конец 1-й и начало 2-й недели болезни	Постепенное начало	Постепенное начало	Острое начало
Лихорадка	Выраженность интоксикации 5–10 сут, температура тела (39–40°C)	Лихорадка двухволновая с ознобом	Одноволновая	Одноволновая длительная или двухволновая с ознобом	Выраженная лихорадка	Субфебрилитет	Выраженная интоксикация, высокая лихорадка (39–40°C)
Кашель	Сухой, умеренно выраженный	С гнойной мокротой, часто плевральные боли	Сухой непродуктивный с примесью крови	Продуктивный с мокротой, слизисто-гнойный, с прожилками крови, часто плевральные боли	Выраженные плевральные боли	Изнурительный непродуктивный с первых дней болезни, который становится продуктивным только через 10–12 дней	Со скудной мокротой, нередко с прожилками крови, плевральные боли
Аускультация	Выявляются признаки интерстициальной пневмонии	Ослабленное везикулярное дыхание, мелкопузырчатые хрипы или крепитация	Жесткое дыхание	Хрипы на фоне жесткого или ослабленного дыхания	Жесткое дыхание	Жесткое дыхание	Укорочение перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы
Осложнения	Острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, ДВС-синдром (при тяжелом течении заболевания)	Дыхательная недостаточность	Острый респираторный дистресс-синдром	Дыхательная недостаточность	Увеличение печени и селезенки	Артрит, менингит, гепатит	Тяжелая дыхательная недостаточность, требующая применения ИВЛ
Рентгенологическая картина	Интерстициальный отек легких, двусторонние инфильтративные тени неправильной облаковидной формы	Затемнение, инфильтрация (очаговая, сегментарная, долевая) легочной ткани	Диффузные инфильтраты с очагами фокальной консолидации	Диффузные инфильтративные затемнения	Интерстициальные, мелкоочаговые, крупноочаговые и лобарные пневмонии, расширение корней легких	Сегментарная, очаговая или интерстициальная пневмония, возможен плевральный выпот	Выявляют плевропневмонию, часто обширную и одностороннюю
Общий анализ крови	Лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения	Лейкоцитоз, нейтрофилия и ускоренная СОЭ	Лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения	Лейкопения, лимфоцитоз, нейтрофилия	Резко повышение СОЭ	Умеренное повышение СОЭ	Нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ

Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 5. Показания для перевода пациентки с респираторными вирусными заболеваниями (в том числе и COVID-19) в отделение реанимации и интенсивной терапии
Table 5. Indications for transferring a patient with respiratory viral diseases (including COVID-19) to the intensive care unit

- Нарастающая и выраженная одышка
- Цианоз
- Частота дыхания более 30 в минуту
- Сатурация SpO₂ < 90%
- САД < 90 мм рт. ст.
- Шок: мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 с), лактат более 3 ммоль/л
- Дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов)
- Острая почечная недостаточность (мочеотделение менее 0,5 мл/кг/ч в течение 1 ч или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормального значения)
- Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2 дней или повышение уровня трансаминаз в 2 раза)

Примечание. САД – систолическое артериальное давление.

пираторными вирусными и энтеровирусными инфекциями (табл. 3), а в последующем – с пневмониями, имеющими различные этиологические причины (табл. 4). Показания для перевода пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии представлены в табл. 5 [42].

Существуют определенные критерии, оценивающие степень тяжести пациентки при коронавирусной инфекции (табл. 6) [42, 47].

При определении случая заболевания COVID-19 важным является правильно собранный эпидемиологический анамнез. Необходимо уточнить: посещал ли пациент за последние 14 дней до появления симптомов эпидемиологически неблагополучные регионы по COVID-19, имел ли

контакты в указанный период с лицами, у которых лабораторно был подтвержден данный диагноз, или общался в эти дни с людьми, которые находились под наблюдением по коронавирусной инфекции и которые в последующем заболели [42].

Согласно рекомендациям ВОЗ подозрительный случай на COVID-19 ставится при наличии клинических проявлений острого респираторного вирусного заболевания, бронхита и пневмонии в сочетании с указанным эпидемиологическим анамнезом, вероятный – при наличии клинических проявлений острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелой пневмонии, в сочетании с эпидемиологическим анамнезом, подтвержденный – при положительном результате лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений. При этом биологическим материалом для исследования является мазок из носоглотки или ротоглотки [42].

Следует также отметить, что в период проведения дифференциальной диагностики важно у всех заболевших проводить исследования методом ПЦР на возбудителей различных инфекционно-воспалительных заболеваний. В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории медицинской организации в РФ обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора [42].

По результатам проведенного комплекса клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования.

Маршрутизация и оказание медицинской помощи при респираторных вирусных заболеваниях беременной жен-

щины проводятся в зависимости от тяжести ее состояния (рис. 5). В случае подозрения на COVID-19 при любом гестационном сроке независимо от тяжести состояния беременную госпитализируют в инфекционную больницу или другое лечебное учреждение, которое региональными органами Министерства здравоохранения определено как учреждение для оказания помощи больным с коронавирусной инфекцией [42].

Важно понимать, что положительная COVID-19(+) зона, т.е. зараженная зона, должна быть организована и полностью отделена от других отделений. Если этого разделения не обеспечивается, то следует рассматривать всю больницу как COVID-19(+)-госпиталь, а весь медицинский персонал должен быть одет в специальные средства индивидуальной защиты [11, 12, 42]. Важно, чтобы кадровый состав такой больницы мог оказать любой вид помощи беременной, роженице и родильнице, у которых выявлена коронавирусная инфекция. Продолжительность стационарной работы в смене с больными COVID-19 не должна превышать 6 ч. Исходя из развития эпидемиологической ситуации, местные органы управления должны быть готовы к открытию дополнительных родовспомогательных учреждений для пациенток с коронавирусной инфекцией. Вместе с тем необходимо учитывать, что пациентки с отрицательным результатом на COVID-19, но имеющие другие респираторные вирусные заболевания и нуждающиеся в стационарном лечении, должны находиться в боксированных палатах в других учреждениях с особыми условиями ухода и соблюдением санитарно-гигиенических правил [42].

Следует также учитывать, что COVID-19 относится к инфекции, развитие которых может быть связано с оказанием медицинской помощи. Поэтому очень важно знать о профилактике распространения коронавирусной инфекции в медицинских организациях (рис. 6) [42].

В лечении беременных при легком течении острых респираторных вирусных заболеваний используется жаропонижающие препараты на основе парацетамола, проводится санация (промывание) слизистой носа водно-солевыми растворами, а также санация (полоскание) небных миндалин растворами антисептиков. Применяется немедикаментозная терапия: обильное дробное теплое питье ароматного и зеленого чая, клюквенного морса, теплого молока с медом и т.д.

Главным в лечении беременных при гриппе и, в особенности, при возбудителе *Influenza A (H1N1)*, является назначение препаратов с сильной противовирусной активностью. После взятия информированного согласия рекомендуется назначение такого противовирусного препарата, как осельтамивир (*Oseltamivir*) – по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день – 5 дней. Следует также отметить, что в нашей стране накоплен положительный опыт применения при гриппе у беременных рекомбинантного интерферона (ИФН)- α -2 β , который назначается не только местно эндоназально, но и системно в форме ректальных суппозиторий (по 500 тыс. ЕД 2 раза в день, 5 дней). В одной из исследовательских работ показана одинаковая эффективность монотерапии осельтамивиром и ИФН- α -2 β (Виферон) при старте терапии каждого из препаратов в 1-е сутки заболевания [48].

В другой публикации было отмечено более быстрое выздоровление беременных пациенток при комбинированном применении осельтамивира и ИФН- α -2 β (Виферон). Кроме того, у этих пациенток в 4 раза реже, чем у принимавших только осельтамивир в качестве монотерапии, наблюдалось прерывание беременности [49].

Следует признать, что этиотропная терапия беременных женщин и родильниц с COVID-19 в настоящее время не разработана.

Анализ данных литературы показывает, что в настоящее время нет единого международного подхода к этиотропной терапии больных с COVID-19 [17, 26, 27, 42]. В разных странах используют моно- или комбинированную терапию с применением таких препаратов, как хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, Арбидол, умифеновир, ремдесивир, фавипиравир и интерферонсодержащие сред-

Таблица 6. Критерии степени тяжести пациентки при коронавирусной инфекции
Table 6. Criteria for the severity of the patient with coronavirus infection

<p>Легкая степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение температуры тела до 38°C • умеренная головная боль • ЧСС в пределах 60–80 уд/мин; САД – 115–120 мм рт. ст. • ЧДД < 20 в 1 мин • показатели гемограммы (содержание лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов) в пределах референтных значений
<p>Средняя степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> • температура тела 38,1–39°C • симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, мышечные боли, снижение аппетита) • умеренные катаральные явления (заложенность носа, боль в горле, кашель) • могут наблюдаться тошнота, рвота и диарея • ЧСС 90–120 уд/мин; САД 110–120 мм рт. ст.; ЧДД 20–24 в 1 мин; • показатели гемограммы в пределах референтных значений или имеют тенденцию к снижению
<p>Тяжелая степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> • высокая лихорадка (более 39°C) • выраженные симптомы интоксикации (сильная головная боль, ломота во всем теле, бессонница, анорексия, тошнота, рвота) • кашель, одышка или затрудненное дыхание • ЧСС > 120 уд/мин, САД < 100 мм рт. ст. • тоны сердца приглушены • ЧДД > 24 в 1 мин • лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
<p>Крайне тяжелая степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> • острое начало и быстрое прогрессирование заболевания • быстро развивающиеся симптомы интоксикации • развитие осложнений – респираторный дистресс-синдром, септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность
<p>Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений.</p>

ства [17, 26, 34, 36, 42, 43]. При этом имеющиеся на сегодня сведения о результатах лечения с применением данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их абсолютной эффективности. Вместе с тем клиницисты должны четко понимать, что там, где есть тяжелая вирусная инфекция, польза от назначения противовирусных препаратов всегда будет превышать потенциальный риск.

Согласно рекомендациям Минздрава России [42], в качестве этиотропной терапии возможно назначение в гестационном и послеродовом периодах противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового коронавируса по жизненным показаниям. Назначение препаратов лопинавир + ритонавир возможно в случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

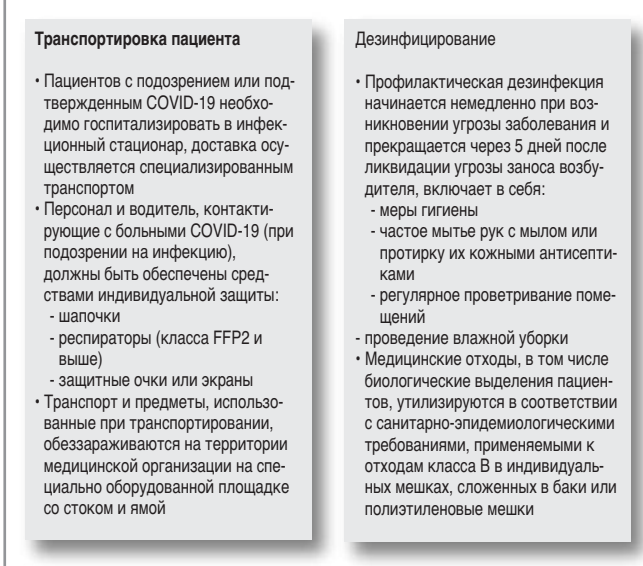
При развитии осложнений при коронавирусной инфекции проводится необходимая патогенетическая терапия. Возможно применение муколитических средств и бронходилататоров. Необходима адекватная респираторная поддержка пациентки с осложненным течением COVID-19 [42].

В связи с высоким риском суперинфекции пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с пневмонией, может быть показано назначение antimicrobных препаратов. Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании следующих показателей: тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (предшествующий прием антибиотиков, сопутствующие заболевания и др.); результатов микробиологической диагностики. У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое назначение одного из антибиотиков: защищенных аминопенициллинов; цефтаролина фосамила; «респираторных» фторхинолонов. При этом β -лактамы антибиотиков должны назначаться в комбинации с макролидами для внутривенного введения. При отсутствии положительной динамики в течении заболевания при доказанной стафилококковой инфекции (при выявлении стафилококков, устойчивых к метициллину) целесообразно применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью: линезолид, ванкомицин [42].

Рис. 5. Маршрутизация беременных с респираторными вирусными заболеваниями.
Fig. 5. Routing pregnant women with respiratory viral diseases.



Рис. 6. Профилактика распространения COVID-19 в медицинских организациях.
Fig. 6. Prevention of the spread of COVID-19 in medical organizations.



Интересно отметить, что наши китайские коллеги при лечении коронавирусной инфекции немаловажное значение придают нормализации в этот период биоценоза кишечника, справедливо считая, что кишечная флора оказывает сильное влияние на состояние иммунной системы организма и, в особенности, больного человека [50].

Необходимое лечение, в том числе и беременной женщины, должно быть начато своевременно, что в большей степени обеспечивает выздоровление пациентки. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки от начала заболевания. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Акушерская тактика при COVID-19 определяется тяжестью состояния пациентки, состоянием плода и сроком гестации.

Методические рекомендации, разработанные большим коллективом авторитетных российских ученых, рекомендуют придерживаться следующих правил при ведении беременности у пациентки с новой коронавирусной инфекцией [42].

При средней степени тяжести и тяжелом течении заболевания до 12 нед гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений, связанных как с воздействием вирусной инфекции, так и эмбриотоксичным действием лекарственных препаратов, возможно прерывание беременности после излечения инфекционного процесса. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона или плаценты до 12–14 нед или амниоцентез с 16 нед гестации для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с увеличением показателя материнской летальности и большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери и плода показано экстренное абдоминальное родоразрешение с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения [42].

В сроке беременности до 20 нед выполнение экстренного кесарева сечения можно не проводить, так как беременная матка в этом сроке не влияет на сердечный выброс. В сроке беременности 20–23 нед экстренное оперативное родоразрешение проводится для сохранения жизни матери, но не плода, а в сроке более 24 нед – для спасения жизни матери и плода.

В случае развития спонтанной родовой деятельности в разгар заболевания (пневмонии) роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторингом контролем состояния матери и плода.

Предпочтительным методом обезболивания является регионарная аналгезия при отсутствии противопоказаний. Противовирусная, антибактериальная, детоксикационная терапия, респираторная поддержка проводятся по показаниям.

Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности следует ограничить потужный период. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию плода или наложение акушерских щипцов.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвращения

тимости летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода.

При отсутствии признаков выраженной полиорганной недостаточности возможно применение регионарных методов обезболевания на фоне респираторной поддержки, при выраженной полиорганной недостаточности – общая анестезия с ИВЛ.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально.

Клиническими критериями выписки из стационара беременных и родильниц являются: нормальная температура тела в течение 3 дней; отсутствие симптомов поражения респираторного тракта; восстановление нарушенных лабораторных показателей; отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

Выписка из стационара проводится после двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня.

Акушерский и перинатальный прогноз для матери и плода зависит от срока гестации, в котором возникло заболевание COVID-19, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии [42].

В настоящее время средства специфической профилактики COVID-19 не разработаны, тогда как проведение вакцинации от гриппа позволяет за 3–4 нед выработать и на протяжении года сохранить достаточно хороший иммунитет от основных типов *Influenza*.

С пациентками необходимо беседовать о предупреждении развития респираторных вирусных инфекций в гестационном периоде. Нужно указывать, что оптимально проводить вакцинацию от гриппа в сентябре–ноябре, за месяц до предполагаемой беременности, при этом допустимо выполнение вакцинации и во II триместре гестации. Следует считать обязательным вакцинирование в прегравидарном периоде пациенток с хроническими заболеваниями органов дыхания, почек и сахарным диабетом. По данным исследований, проведенных в разных странах мира, применение вакцин, содержащих инактивированные вирусы, не дает негативных влияний на плод, а также не наносит вреда здоровью будущей матери [1, 2, 8, 9, 12, 19].

В качестве медикаментозной профилактики для любых респираторных вирусных заболеваний во время беременности можно использовать интраназальное введение рекомбинантного ИФН- α -2 β [42, 48, 49].

Меры неспецифической профилактики при респираторных вирусных инфекциях должны быть направлены на: источник инфекции (изоляция больных, назначение этиотропной терапии); механизм передачи (соблюдение правил личной гигиены, правильное использование индивидуальных масок, в необходимых случаях применение защитных костюмов для медработников; проведение дезинфекционных мероприятий; правильная утилизация медицинских отходов; транспортировка больных); контингент (местное использование лекарств, обладающих барьерными функциями; своевременное обращение за медицинской помощью при появлении симптомов заболевания).

Одно из наиболее важных профилактических действий на амбулаторном этапе во время эпидемических мероприятий направлено на уменьшение активности посещения беременными женщинами медицинских учреждений. Безусловно, следует согласиться с мнением руководителя профильного Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессора О.С. Филиппова в том, что акушер-гинеколог должен обеспечить в зависимости от технических условий, которыми располагает женская консультация, дистанционное консультирование пациенток с физиологическим течением беременности. При этом пациенткам с отягощенным аку-

шерским или общесоматическим анамнезом в зависимости от их актуального статуса (текущего состояния) достаточно обеспечить патронаж на дому. Вместе с тем очень важно, чтобы пациентки с гестационными осложнениями или текущим обострением экстрагенитальных заболеваний, способными ухудшить исходы беременности, своевременно были госпитализированы в лечебные учреждения. Минимизация посещений беременными женской консультации в условиях пандемии не исключает проведения пренатальной диагностики у беременных, которые входят в группу риска по развитию врожденных пороков развития плода, но при этом не скомпрометированные по COVID-19 (не контактировали с заболевшими, у них нет признаков респираторного вирусного заболевания и т.д.). При этом важно пациентке и врачу строго соблюдать санитарно-гигиенические правила.

Заключение

Следует признать, что быстрое распространение новой коронавирусной инфекции и неблагоприятные исходы больных с COVID-19 показали недостаточную готовность некоторых регионов к оказанию специализированной помощи. При этом причинами этого являются не только медицинские, но и социальные, экономические, а в ряде случаев даже и политические меры (например – запоздалое введение карантинных мероприятий). Однако при любых стихийных или антропогенных бедствиях медицинские работники всегда будут на первой линии борьбы. В связи с чем каждому врачу важно иметь высокие теоретические знания не только по своей, но и другим специальностям. Для этого необходимо заниматься процессом самообразования в течение всей своей профессиональной деятельности. Авторы считают, что представленный материал будет полезен акушеру-гинекологу не только с позиции понимания действий по ведению беременной пациентки с новой коронавирусной инфекцией, но и с позиции проведения дифференциальной диагностики с другими респираторными инфекциями. В целом хочется надеяться, что материал лекции окажется не только интересным, но и полезным для каждого врача акушера-гинеколога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Брикo Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2017; 16 (4): 4–13.
[Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimov A.N. et al. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika grippa v 2015–2016 i 2016–2017 gg. Epidemiologia i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2017; 16 (4): 4–13 (in Russian).]
2. Прохорович Е.А. *Острые респираторные вирусные заболевания. Земский врач.* 2010; 1: 39–43.
[Prokhorovich E.A. *Ostrye respiratornye virusnye zabolovaniia. Zemskii vrach.* 2010; 1: 39–43 (in Russian).]
3. Цаллазова Е.В., Прилепская В.Н. *Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы. Гинекология.* 2019; 21 (5): 7–11.
[Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N. *Obesity and women's health: from menarche to menopause. Gynecology.* 2019; 21 (5): 7–11 (in Russian).]
4. Kister G.S. *Morphology and mechanisms of prenatal and perinatal viral infections. EURO Rep Stud* 1985; 93: 3–16.
5. Skehel JJ, Wiley DC. *Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. Annu Rev Biochem* 2000; 69: 531–69.
6. Li Z, Ren A, Liu J et al. *Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China. Birth Defect Res Clin Mol Teatol* 2007; 2: 225–300.
7. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. *Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности. Иммунология.* 2005; 9 (2): 103–8.

- [Sukhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunnye mekhanizmy v fiziologii i patologii beremennosti. Immunologiya*. 2005; 9 (2): 103–8 (in Russian).]
8. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (4): 68–83.
[Briko N.I. 100 let pandemii: uroki istorii. Novyi etap vaktsinoprofilaktiki. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018; 17 (4): 68–83 (in Russian)]
 9. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*. Т. 1. М: МИА, 2019; с. 395–419.
[Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. *Guide to the epidemiology of infectious diseases*. Т. 1. Moscow: MIA, 2019; s. 395–419 (in Russian).]
 10. Гендон Ю.З. Возможность предсказаний пандемии гриппа. *Журн. микробиологии*. 2016; 3: 113–20.
[Gendon Yu.Z. *Vozmozhnost' predskazanii pandemii grippa. Zhurn. mikrobiologii*. 2016; 3: 113–20 (in Russian).]
 11. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных. *Гинекология*. 2005; 7 (2): 96–9.
[Shekhtman M.M., Poloshenkova L.A. *Acute respiratory infections in pregnant women. Gynecology*. 2005; 7 (2): 96–9 (in Russian).]
 12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity – United States, September 28, 2008 – April 4, 2009, and composition of the 2009-10 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58 (14): 369–74.
 13. Chen N et al. *Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China*. 2020.
 14. European Commission. *Novel coronavirus 2019-nCoV*. https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en
 15. Federal Ministry of Health. *Current information on the coronavirus*. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>
 16. NHS. *Coronavirus (2019-nCoV)*. <https://www.nhs.uk/conditions/wuhan-novel-coronavirus/>
 17. <https://lenta.ru/articles/2020/04/03/aifen/>
 18. <https://cont.ws/@lentaru/1630908>
 19. Морозова М.И., Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н. *Возбудители острых респираторных вирусных инфекций: учеб. пособие*. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015.
[Morozov M.I., Melnikov V.L., Mitrofanova N.N. *The causative agents of acute respiratory viral infections: textbook. manual*. Penza: Izd-vo PGU, 2015: 80 (in Russian).]
 20. Карпова Л.С., Столярова Т.П., Поповцева Н.М. и др. *Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 1 (98): 13–9.
[Karpova L.S., Stoliarova T.P., Popovtseva N.M. et al. *Razlichia kharaktera epidemii grippa 2014–2017 godov v zavisimosti ot ikh etiologii. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018; 1 (98): 13–9 (in Russian).]
 21. Белов А.В., Куликов П.В. *Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (5): 109–20.
[Belov A.V., Kulikov P.V. *Reshennye i problemnye voprosy epidemiologii grippa cherez sto let posle pandemii "ispanki". Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019; 18 (5): 109–20 (in Russian).]
 22. *Группы и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. М.: Боргес, 2003.
[Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy. Pod red. O.I. Kiseleva, I.G. Marinicha, A.A. Somininoi. Moscow: Borges, 2003 (in Russian).]
 23. Kilbourne ED. *Perspectives on pandemics: research agenda*. *J Infect Dis* 1997; 176 (1): 8–13.
 24. Hampson AW. *Surveillance for Pandemic Influenza*. *J Infect Dis* 1997; 176 (1): 8–13.
 25. Canada.ca. *2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada*. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>
 26. Corman VM et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. *Eurosurveillance* 2020; 25 (3): 2000045. DOI: 10.2807/1560-7917.ES
 27. Federal Ministry of Health. *Current information on the coronavirus*. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>
 28. Phan LT et al. *Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam*. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001272
 29. Wang Z et al. *Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment*. *Biosci Trends* 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01030.
 30. Chen H, Guo J, Wang C et al. *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*. *Lancet* 2020; 395 (10226): 809–15.
 31. Mullins E, Evans D, Viner RM et al. *Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Mar 17. DOI: 10.1002/uog.22014.
 32. NCT04315870. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: The Italian registry on coronavirus in pregnancy. (I-COVID)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2...>
 33. Wang X, Zhong Z, Zhang J et al. *Acute of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery*. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa 200/
 34. Rasmussen S, Smulian J, Lednický J et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know*. *Am J Obstet and Gynecol* 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017/
 35. Zhu H, Wang L, Fang C et al. *Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia*. *Transl Pediatr* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.
 36. Morris E, O'Brien P, Goodyear G et al. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 1: printed 09.03.2020. P.23
 37. Чучалин А.Г. *Синдром острого повреждения легких*. *РМЖ*. 2006; 14 (22): 15–82.
[Chuchalin A.G. *Sindrom ostrogo povrezhdeniia legkikh*. *RMZh*. 2006; 14 (22): 15–82 (in Russian).]
 38. Annan A, Baldwin HJ, Corman VM et al. *Human Betacoronavirus zc422/2019 – related viruses in bats, Ghana and Europe*. *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (3): 456–70.
 39. Fleming JO, Trousdale MD. *Pathogenicity of antigenic variants of murine coronavirus JNM selected with monoclonal antibodies*. *J Virol* 1986; 58 (3): 869–75.
 40. Bender SJ, Phillips JM, Scott EP et al. *Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread*. *J Virol* 2010; 84 (21): 11030–44.
 41. *Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. Под ред. Д.К. Львова. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013.
[Guide to Virology: Viruses and Viral Infections of Humans and Animals. Pod red. D.K. L'vova. Moscow: Publishing house "Medical Information Agency", 2013 (in Russian).]
 42. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 5 (08.04.2020)» (утв. Минздравом России). https://cmonkoronavirus.rfai/doc/114/attach/vremennye_mr_COVID-19_versiya_5.pdf [“Temporary guidelines” Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 5 (04/08/2020) (approved by the Russian Ministry of Health). https://cmonkoronavirus.rfai/doc/114/attach/vremennye_mr_COVID-19_versiya_5.pdf (in Russian).]
 43. Wang D, Hu B, Hu C et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. *JAMA* 2020.
 44. Chen N, Zhou M, Dong X et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. *Lancet* 2020; 395: 507.
 45. Zhou F, Yu T, Du R et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 46. Swartz D, Graham A. *Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARSCoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections*. *Viruses* 2020: 1–16.
 47. <https://kodelife.ru/koronavirus-2019-ncov-mogut-li-fitopreparaty-botsytsy-s-infekciej/>

48. Габдуллина Р.З. Лечение и профилактика гриппа A/H1N1 у беременных. *Вестн. Ферона*. 2012; 2: 26–34.
[Gabdullina R.Z. *Lechenie i profilaktika grippa A/H1N1 u beremennykh*. *Vestn. Ferona*. 2012; 2: 26–34 (in Russian).]
49. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе, как профилактика тяжелых осложнений. *Пульмонология*. 2010; Прил. 1: 9–14.
[Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Malyshev N.A. i dr. *Strategiia rannei protivovirusnoi terapii pri griппe, kak profilaktika tiazhelykh oslozhenii*. *Pul'monologiya*. 2010; Pril. 1: 9–14 (in Russian).]
50. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. https://drive.google.com/file/d/1uwJzPpMOWBtCdIxGSQFuKES71RZqFV0C/view?fbclid=IwAR3-rDTu_Vp4SB4OUjnPHYKfy4ABIYMSY-FUXvqz1HXvpBw3sPP-AXYnvrhY.
51. https://praesens.ru/2020/veb31marta/#_superblok_2818.html.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ».
E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-1741>

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ».
E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

Мамиев Олег Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: mamievob@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7263-3777>

Sergey P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University.
E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-1741>

Lusine V. Stepanyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University.
E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

Oleg B. Mamiev – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University.
E-mail: mamievob@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7263-3777>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Эффективность различных протоколов подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Я.А. Петросян[✉], А.Г. Сыркашева, А.Ю. Романов, Н.П. Макарова, Е.А. Калинина
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]Yana_petrosyan86@mail.ru

Аннотация

Цель. Определить эффективность различных протоколов подготовки эндометрия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с переносом размороженного эмбриона (РЭ).

Материалы и методы. Проведено лечение бесплодия 288 пар с помощью ВРТ с переносом РЭ, которые стратифицированы в 2 группы в зависимости от наступления беременности: 1-я группа – беременность + (n=92), 2-я – беременность - (n=196). Оценивали влияние параметров различных протоколов подготовки эндометрия на эффективность программ ВРТ.

Результаты. Частота наступления беременности была погранично значимо выше при переносе РЭ в спонтанном менструальном цикле (41,2%) по сравнению с переносом на фоне приема циклической гормональной терапии (30,0%); $p=0,083$. Не выявлено значимых различий по использованию различных препаратов эстрогенов и гестагенов, средней дозе эстрогенов, режиму назначения гестагенов, толщине эндометрия в день переноса эмбрионов. В спонтанном менструальном цикле отношение шансов наступления беременности при длительности собственного менструального цикла от 28 до 30 дней составило 4,25 (95% доверительный интервал 1,15; 17,23).

Заключение. Таким образом, частота наступления беременности несколько выше при переносе РЭ в спонтанном менструальном цикле, однако ключевое влияние на эффективность программы в данном случае оказывает длительность менструального цикла (от 28 до 30 дней).

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, эмбрионы, беременность, размораживание эмбрионов, заморозенные эмбрионы, криоперенос, криоконсервация, естественный цикл, заместительная гормональная терапия.

Для цитирования: Петросян Я.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю. и др. Эффективность различных протоколов подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2020; 22 (2): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200093

Original Article

Preparation of endometrium for frozen embryo transfer cycles

Yana A. Petrosyan[✉], Anastasiya G. Syrkasheva, Andrey Yu. Romanov, Nataliya P. Makarova, Elena A. Kalinina
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]Yana_petrosyan86@mail.ru

Abstract

Aim. Aim of the study was to the effectiveness of various endometrial preparation protocols in IVF frozen embryo transfer cycles.

Materials and methods. The study included 288 women, which were stratified into two groups depending on the onset of pregnancy: group 1 – pregnancy + (n=92), group 2 – pregnancy - (n=196). Then endometrium preparation features were evaluated.

Results. The pregnancy rate after frozen-thawed embryo transfer was a bit higher in the natural menstrual cycle (41.2%) compared to the hormonal replacement therapy (30.0%); $p=0.083$. There were no significant differences in the use of various estrogen and progestogen drugs, the average estrogen dose, progestogen administration and the endometrium thickness. In the natural cycle, the odds ratio of pregnancy with the duration menstrual cycle from 28 to 30 days was 4.25 (95% CI 1.15; 17.23).

Conclusion. Thus, the pregnancy rate is slightly higher in natural cycle frozen-thawed embryo transfer. However, the duration of the menstrual cycle (from 28 to 30 days) has a key effect on the effectiveness of the IVF program in this case.

Key words: assisted reproductive technologies, embryos, pregnancy, embryo freezing, embryo thawing, embryo transfer, cryo-thawed, frozen-thawed, natural cycle, hormone-stimulated cycle, hormone replacement therapy.

For citation: Petrosyan Ya.A., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu. et al. Preparation of endometrium for frozen embryo transfer cycles. Gynecology. 2020; 22 (2): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200093

Введение

Криоконсервация эмбрионов расширила возможности лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и повысила их общую эффективность. В практике проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) эмбрионы, подходящие для проведения криоконсервации, остаются более чем в 1/2 программ. Кроме того, криоконсервация эмбрионов и их последующий перенос в другом менструальном цикле (МЦ) является наиболее оправданной клинической стратегией при отмене переноса свежих эмбрионов по различным причинам [1].

Для имплантации эмбриона необходимо сочетанное воздействие на эндометрий 2 основных стероидных гормонов – эстрогена и прогестерона (эндогенных или экзогенных, или же их сочетаний). К основным методам подготовки эндометрия в криоциклах относят естественный (на-

туральный) цикл (ЕЦ) и циклическую гормональную терапию (ЦГТ) [2, 3].

При переносе размороженного эмбриона (РЭ) в ЕЦ по результатам ультразвукового и гормонального мониторинга врач определяет день самостоятельной (естественной) овуляции, после которого назначается день переноса РЭ. Для инициации овуляции может быть назначен триггер овуляции («модифицированный» ЕЦ) [1].

При переносе РЭ в протоколе с ЦГТ введение эстрогенов начинается со 2–4-го дня МЦ. При достижении нормальной толщины и структуры эндометрия на 14–15-й день цикла начинается введение гестагенов [1, 2].

Несмотря на широкое применение переноса РЭ в программах ВРТ и обилие существующих эмбриологических технологий, вопрос клинической эффективности программ криопереноса эмбриона остается крайне актуальным и противоречивым [4–13].

Таблица 1. ЦГТ и эффективность ВРТ при переносе РЭ в полость матки Table 1. CHT (cyclic hormone therapy) and ART (assisted reproductive technologies) efficacy in the transfer of FE (frozen embryo) into the uterine cavity			
	1-я группа, n=71 (подгруппа ЦГТ, беременность +)	2-я группа, n=166 (подгруппа ЦГТ, беременность -)	p**
Тип препарата эстрогена	Эстрадиола гемигидрат – 44 (62,0%)	Эстрадиола гемигидрат – 94 (56,6%)	0,2681
	Эстрадиола валерат – 27 (38,0%)	Эстрадиола валерат – 72 (43,4%)	
Суммарная дозировка эстрогенов*	4,95 (1,82)	5,13 (1,90)	0,6607
Тип препарата гестагена	Микронизированный прогестерон – 47 (66,2%)	Микронизированный прогестерон – 121 (72,9%)	0,1889
	Дидрогестерон – 24 (33,8%)	Дидрогестерон – 45 (27,1%)	
Введение гестагенов до переноса РЭ	5 дней – 28 (39,4%)	5 дней – 55 (33,1%)	0,1123
	6 дней – 43 (60,6%)	6 дней – 111 (66,9%)	

*Данные представлены как средние (стандартное отклонение), ** χ^2 -тест для сравнения категориальных данных и t-теста для сравнения непрерывных данных.
*Data are presented as mean (standard deviation), ** χ^2 -test for comparing categorical data and t-test for comparing continuous data.

Цель работы – определить эффективность различных протоколов подготовки эндометрия в циклах ВРТ с переносом РЭ.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включены 288 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2019 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ЭКО, подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Критериями включения явились нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патозооспермии (100% тератозооспермии), абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), **наличие витрифицированных эмбрионов**. Критериями исключения стали использование донорских гамет или суррогатного материнства, а также отмена переноса РЭ в данном цикле по любым причинам.

Все включенные в исследование супружеские пары обследованы согласно приказу Минздрава России от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [3].

Оплодотворение ооцитов в цикле ЭКО, когда осуществляли витрификацию эмбриона, проводили различными методами: инсеминация ооцитов *in vitro* («классическое» ЭКО, далее ЭКО как метод оплодотворения), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит, физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит. В качестве культуральных сред для витрификации/размораживания эмбрионов использовали коммерческие культуральные среды. Качество эмбрионов оценивал эмбриолог с помощью метода световой микроскопии согласно общепринятой классификации Гарднера [4]. Вспомогательный хетчинг проводили с использованием лазерного микроманипулятора или путем полного удаления блестящей оболочки (прозрачный хетчинг).

Подготовка эндометрия для переноса криоконсервированных эмбрионов выполнялась с использованием ЦГТ (эстрогены + гестагены) или в спонтанном овуляторном МЦ. В качестве эстрогенов использовали эстрадиола валерат (таблетки 2 мг) или эстрадиола гемигидрат (трансдермальный гель 1,0 мг). Для сравнения дозировок эстрогенов мы считали одной условной дозой препарат 2,0 мг эстрадиола валерат или 1,0 мг эстрадиола гемигидрат, учитывая известные различия фармакодинамики [14]. В качестве гестагенов использовали дидрогестерон или микронизированный прогестерон. Мониторинг состояния эндометрия и фолликулогенеза осуществляли с помощью ультразвукового исследования в динамике. Перенос эмбрионов осуществляли на 7-е сутки после пика эндогенного лютеинизирующего гормона в спонтанном цикле или на 5–6-й день приема препаратов прогестерона в цикле с использованием ЦГТ. Для переноса эмбриона в полость матки применяли мягкие катетеры (СООК) или катетеры для сложных переносов эмбриона с металлическим проводником (TDT).

Ведение посттрансферного периода осуществлялось согласно принятым в клинической практике протоколам.

Через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация β -хорионического гонадотропина в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста для сравнения средних величин. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) 95%. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Исследование одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Результаты

В исследование включены 288 пациенток, проходивших цикл переноса РЭ в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с января 2017 по март 2019 г. Средний возраст пациенток составил 33,5 (4,6) года. Частота наступления клинической беременности составила 31,9% (n=92).

На **I этапе** проанализировали особенности подготовки эндометрия в подгруппах пациенток в зависимости от наступления беременности. Для этого пациентки были stratифицированы на 2 группы в зависимости от наступления клинической беременности в изученном цикле РЭ: 1-я группа – беременность + (n=92) и 2-я – беременность - (n=196).

Частота наступления беременности (ЧНБ) была погранично значимо выше при переносе РЭ в спонтанном МЦ (21/51 пациенток, 41,2%) по сравнению с переносом на фоне приема ЦГТ (71/237, пациенток, 30,0%); $p=0,083$.

Затем оценили особенности протоколов назначения ЦГТ в группах сравнения. Полученные данные представлены в табл. 1. В группах сравнения не выявлено статистически значимых различий по использованию различных препаратов эстрогенов и гестагенов, средней дозе эстрогенов, режиму назначения гестагенов. Толщина эндометрия составила 9,54 (0,67) мм в 1-й группе и 9,57 (0,66) – во 2-й; $p=0,9691$.

На **II этапе** проанализировали факторы, влияющие на ЧНБ в подгруппе пациенток с переносом РЭ в ЕЦ. Основным фактором, влияющим на ЧНБ при переносе РЭ в спонтанном МЦ, явилась длительность МЦ, несмотря на то что все включенные в исследование пациентки имели регулярный МЦ без использования препаратов.

ОШ наступления беременности при длительности собственного МЦ от 28 до 30 дней составило 4,25 (95% ДИ 1,15; 17,23). При этом ЧНБ при длительности МЦ менее 27 дней и более 31 дня резко снижалась, что может служить дополнительным показанием для использования ЦГТ у данных пациенток (табл. 2).

При выборе протокола стимуляции суперовуляции в «свежих» циклах ВРТ проводится оценка клинико-анамнестических характеристик (возраст, масса тела пациентки, наличие гинекологических заболеваний), но для подготовки

Таблица 2. Длительность МЦ и ЧНБ при переносе РЭ в ЕЦ

Table 2. Menstrual cycle duration and pregnancy rate in the transfer of FE at natural cycle

Длительность цикла	ЧНБ	ОШ (95% ДИ)
27 дней и более	3/10 (30%)	0,38 (0,07; 1,76)
28–30 дней	17/32 (53,1%)	4,25 (1,15; 17,23)
31 день и более	1/9 (11,1%)	0,11 (0; 0,84)

Таблица 3. ЦГТ и эффективность ВРТ при переносе РЭ в полость матки у пациенток с СПКЯ

Table 3. CHT and ART efficacy in the transfer of FE into the uterine cavity in patients with polycystic ovary syndrome

	Группа 1с, n=13 (ЦГТ, СПКЯ, беременность +)	Группа 2с, n=22 (подгруппа ЦГТ, СПКЯ беременность -)	p*
Тип препарата эстрогена	Эстрадиола гемигидрат – 7 (53,8%)	Эстрадиола гемигидрат – 8 (36,4%)	0,2552
	Эстрадиола валерат – 6 (46,2%)	Эстрадиола валерат – 14 (63,6%)	
Тип препарата гестагена	Микронизированный прогестерон – 8 (61,5%)	Микронизированный прогестерон – 16 (72,7%)	0,3745
	Дидрогестерон – 5 (38,5%)	Дидрогестерон – 6 (27,3%)	
Введение гестагенов до переноса РЭ	5 дней – 1 (14,3%)	5 дней – 6 (27,3%)	0,1701
	6 дней – 12 (92,3%)	6 дней – 16 (72,7%)	

*Здесь и далее в табл. 4, 5: * χ^2 -тест для сравнения категориальных данных и t-теста для сравнения непрерывных данных.*Hereinafter in the table. 4, 5: * χ^2 -test for comparing categorical data and t-test for comparing continuous data.

Таблица 4. ЦГТ и эффективность ВРТ при переносе РЭ в полость матки у пациенток ПРВ

Table 4. CHT and ART efficacy in the transfer of FE into the uterine cavity in patients at late reproductive age

	Группа 1ПРВ, n=15 (ЦГТ, ПРВ, беременность +)	Группа 2ПРВ, n=51 (подгруппа ЦГТ, ПРВ, беременность -)	p*
Тип препарата эстрогена	Эстрадиола гемигидрат – 10 (66,7%)	Эстрадиола гемигидрат – 28 (54,9%)	0,3071
	Эстрадиола валерат – 5 (33,3%)	Эстрадиола валерат – 23 (45,1%)	
Тип препарата гестагена	Микронизированный прогестерон – 12 (80,0%)	Микронизированный прогестерон – 39 (76,5%)	0,5402
	Дидрогестерон – 3 (20,0%)	Дидрогестерон – 12 (23,5%)	
Введение гестагенов до переноса РЭ	5 дней – 4 (26,7%)	5 дней – 21 (41,2%)	0,2402
	6 дней – 11 (73,3%)	6 дней – 30 (58,8%)	

Таблица 5. ЦГТ и эффективность ВРТ при переносе РЭ в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением

Table 5. CHT and ART efficacy in the transfer of FE into the uterine cavity in overweight and obese patients

	Группа 1ПРВ, n=6 (ЦГТ, ИМТ, беременность +)	Группа 2ПРВ, n=25 (подгруппа ЦГТ, ИМТ, беременность -)	p**
Тип препарата эстрогена	Эстрадиола гемигидрат – 2 (33,3%)	Эстрадиола гемигидрат – 13 (52,0%)	0,4290
	Эстрадиола валерат – 4 (66,7%)	Эстрадиола валерат – 12 (48,0%)	
Тип препарата гестагена	Микронизированный прогестерон – 3 (50,0%)	Микронизированный прогестерон – 20 (80,0%)	0,1612
	Дидрогестерон – 3 (50,0%)	Дидрогестерон – 5 (20,0%)	
Введение гестагенов до переноса РЭ	5 дней – 2 (33,3%)	5 дней – 17 (68,0%)	0,1377
	6 дней – 4 (66,7%)	6 дней – 8 (32,0%)	

эндометрия подобных алгоритмов не существует. В связи с этим на III этапе оценили эффективность протоколов подготовки эндометрия к переносу РЭ в полость матки в различных подгруппах пациенток.

В подгруппе пациенток с синдромом поликистозных яичников – СПКЯ (n=38) большинство циклов проведено с использованием ЦГТ (35 и 3 цикла), при этом ЧНБ в подгруппах статистически не отличалась (13/35 и 2/3 пациенток; $p=0,3402$). При этом в группах сравнения не получено статистически значимых различий по частоте использования различных препаратов, данные представлены в табл. 3.

В подгруппе пациенток позднего репродуктивного возраста – ПРВ (пациентки в возрасте 37 лет и старше, данные литературы) перенос в естественном МЦ проведен в 9 случаях (ЧНБ 4/9, 44,4%), перенос с использованием ЦГТ – 66 случаях (15/66, 22,7%); $p=0,1596$. Не выявлено различий между частотой использования различных препаратов и ЧНБ (табл. 4).

В исследование были включены 34 пациентки с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела – ИМТ ≥ 25 кг/м², классификация Всемирной организации здравоохранения), всего перенос эмбриона в спонтанном

МЦ проведен в 3 случаях (ЧНБ 2/3, 66,7%), в цикле с ЦГТ в 31 случае (ЧНБ 6/31, 19,4%); $p=0,1312$.

Не получено значимых различий при оценке влияния протокола подготовки эндометрия к переносу РЭ на ЧНБ в подгруппе пациенток с избыточной массой тела и ожирением (табл. 5).

Обсуждение

На I этапе работы проведен анализ влияния особенностей подготовки эндометрия на ЧНБ. В литературе по-прежнему существуют противоречивые данные, сохраняющие актуальность данного вопроса [6, 7, 10]. ЧНБ была погранично значимо выше при переносе РЭ в спонтанном МЦ (41,2%) по сравнению с переносом на фоне приема ЦГТ (30,0%).

При оценке особенностей протоколов ЦГТ выявлено, что применение различных препаратов эстрогенов и гестагенов, дозировка эстрогенов, режим назначения гестагенов, а также толщина эндометрия в день переноса эмбриона не оказывают влияние на ЧНБ. Полученные данные согласуются с данными литературы, за исключением анализа толщины эндометрия. Так, по данным M. Eftekhari и соавт.

(2018 г.), снижение толщины эндометрия менее 7 мм значительно снижает ЧНБ [15]. С другой стороны, полученные результаты являются вполне ожидаемыми, поскольку пациенткам с тонким эндометрием перенос РЭ не проводился, а дальнейшая тактика ведения направлена на увеличение толщины эндометрия [16–19]. В данном исследовании у всех пациенток толщина эндометрия в день переноса эмбриона составляла от 8,0 до 11,0 мм.

При оценке особенностей протоколов ЕЦ выявлено, что основной фактор, влияющий на ЧНБ, – длительность МЦ [ОШ_{28–30} 4,25 (95% ДИ 1,15; 17,23)]. Таким образом, при длительности МЦ менее 27 дней и более 31 дня целесообразным является проведение переноса РЭ по протоколу ЦГТ. К сожалению, существуют только одиночные исследования, посвященные определению параметров МЦ, влияющих на эффективность переноса РЭ в спонтанном цикле. В работе М. Reljić и J. Knez (2018 г.) не обнаружено влияния каких-либо параметров МЦ на исход переноса РЭ, однако конечной точкой в данном исследовании была не ЧНБ, а частота живорождения [20].

Не получено данных в пользу применения одного из 2 протоколов переноса РЭ у пациенток с СПКЯ, ПРВ, избыточной массой тела и ожирением, что согласуется с литературными данными [21–23].

Заключение

Таким образом, ЧНБ несколько выше при переносе РЭ в спонтанном МЦ, однако ключевое влияние на эффективность программы в данном случае оказывает длительность МЦ (от 28 до 30 дней). Особенности применения препаратов эстрогенов и гестагенов не оказывают влияния на эффективность программ ВРТ с переносом РЭ при использовании ЦГТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Сыркашева А.Г., Петросян Я.А., Калинина Е.А. Подготовка эндометрия к переносу размороженных эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2019; 9 (Прил.): 7–10. [Syrkasheva A.G., Petrosyan Ya.A., Kalinina E.A. Podgotovka endometriia k perenosu razmorozhennykh embriionov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 9 (Pril.): 7–10 (in Russian).]
2. Сыркашева А.Г., Петросян Я.А., Долгушина Н.В. Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология*. 2019; 21 (2): 76–9. [Syrkasheva A.G., Petrosyan Ya.A., Dolgushina N.V. Progestogens in assisted reproductive technology programs. *Gynecology*. 2019; 21 (2): 76–9 (in Russian).]
3. Groenewoud ER, Cohlén BJ, Al-Oraiby A et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Hum Reprod* 2016; 31 (7): 1483–92.
4. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В. и др. Эффективность криопереноса в зависимости от различных факторов. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 59–62. [Protoporova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova Yu.V. et al. The effectiveness of cryotransfer depending on various factors. *Gynecology*. 2018; 20 (5): 59–62 (in Russian).]
5. Макарова Н.П., Романов А.Ю., Дусь Т.А., Калинина Е.А. Возможность и проблемы клинической эмбриологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий у онкологических пациентов. *Практическая онкология*. 2017; 18 (3): 275–84. [Makarova N.P., Romanov A.Yu., Dus' T.A., Kalinina E.A. Vozmozhnosti i problemy klinicheskoi embriologii v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u onkologicheskikh patsientov. *Prakticheskaya onkologiya*. 2017; 18 (3): 275–84 (in Russian).]
6. Kalem Z, Namli Kalem M, Bakırarar B et al. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer. *Saudi Med J* 2018; 39 (11): 1102–8.
7. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD003414.
8. Groenewoud ER, Cantineau AEP, Kollen BJ et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (5): 458–70.
9. Yarali H, Polat M, Mumusoglu S et al. Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33 (10): 1287–304.
10. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017; 32 (11): 2234–42.
11. Шафеев Р.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю. и др. Хетчинг бластоцисты у человека. *Онтогенез*. 2017; 48 (1): 8–20. [Shafei R.A., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu. et al. Khetching blastocysty u cheloveka. *Ontogenez*. 2017; 48 (1): 8–20 (in Russian).]
12. Романов А.Ю., Ковальская Е.В., Макарова Н.П. и др. Использование цетраферной съемки для оценки качества эмбрионов человека в программах экстракорпорального оплодотворения. *Цитология*. 2017; 59 (7): 462–6. [Romanov A.Yu., Koval'skaia E.V., Makarova N.P. et al. Ispol'zovanie tseitrafernoi s'emki dlia otsenki kachestva embriionov cheloveka v programmakh ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. *Tsitologiya*. 2017; 59 (7): 462–6 (in Russian).]
13. Ковальская Е.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю. и др. Современные представления о компактизации эмбрионов человека в условиях *in vitro*. *Технологии живых систем*. 2017; 1: 25–35. [Koval'skaia E.V., Syrkasheva A.G., Romanov A.Yu. et al. Sovremennyye predstavleniia o kompaktsizatsii embriionov cheloveka v usloviakh *in vitro*. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2017; 1: 25–35 (in Russian).]
14. Российская ассоциация репродукции человека. Применение эстрогенов в программах ВРТ. *Научно-практические рекомендации*. 2015. [Rossiiskaya assotsiatsiia reproduktivnoy cheloveka. Primenenie estrogenov v programmakh VRT. *Nauchno-prakticheskie rekomendatsii*. 2015 (in Russian).]
15. Eftekhar M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57 (6): 810–3.
16. Эфендиева З.Н., Аполыхина И.А., Калинина Е.А. «Тонкий» эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика? *Акушерство и гинекология*. 2019; 9: 32–9. [Efendieva Z.N., Apolikhina I.A., Kalinina E.A. "Tonkii" endometrii v aspekte reproduktivnykh neudach: sovremennaya problema ili giperdiagnozistika? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 9: 32–9 (in Russian).]
17. Корнеева И.Е., Назаренко Т.А. Трансдермальные эстрогены в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 34–40. [Korneeva I.E., Nazarenko T.A. Transdermal'nye estrogeny v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 9: 34–40 (in Russian).]
18. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравида-дарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 139–46. [Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P., Vanke E.S. et al. Pregravidarnaia podgotovka u patsientok s tonkim endometriem v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3: 139–46 (in Russian).]
19. Куликова Г.В., Абдурахманова Н.Ф., Файзуллина Н.М. и др. Рецидивность «тонкого» эндометрия у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 100–7. [Kulikova G.V., Abdurakhmanova N.F., Faizullina N.M. et al. Retseptivnost' "tonkogo" endometriia u patsientok v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 100–7 (in Russian).]
20. Reljić M, Knez J. Predicted luteal phase length has no influence on success of vitrified-warmed blastocyst transfer in natural cycle. *J Ovarian Res* 2018; 11 (1): 63.
21. Yu J, Ma Y, Wu Z et al. Endometrial preparation protocol of the frozen-thawed embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (1): 201–11.

22. *Chen R, Chen S, Liu M et al. Pregnancy outcomes of PCOS overweight/obese patients after controlled ovarian stimulation with the GnRH antagonist protocol and frozen embryo transfer. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16 (1): 36.*

23. *Insogna IG, Lee MS, Reimers RM, Toth TL. Neutral effect of body mass index on implantation rate after frozen-thawed blastocyst transfer. Fertil Steril 2017; 108 (5): 770–6.e1.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петросян Яна Аршавиловна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Yana_petrosyan86@mail.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Романов Андрей Юрьевич – аспирант, специалист отд. наукометрии департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: romanov1553@yandex.ru

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Yana A. Petrosyan – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Yana_petrosyan86@mail.ru

Anastasiya G. Syrkasheva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Andrey Yu. Romanov – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: romanov1553@yandex.ru

Nataliya P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России

Н.В. Куликова^{1,2}, И.И. Коваленко², Л.С. Литвинова¹, Н.В. Шперлинг³, А.В. Иванов², Д.С. Скуратовская¹, Д.В. Байбуз², Я.А. Лебедева^{2,4}, Е.М. Пестун⁴

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ dockulikova@rambler.ru

Аннотация

Цель. Провести исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов C(-15161)T (rs10902088) и T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с развитием генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз» (от 19 до 44 лет) и 79 здоровых женщин (от 20 до 42 лет). Было проведено генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что генотип CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и генотип CC полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 являются протективными в отношении развития эндометриоза, а генотип TT полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 способствует развитию данного заболевания.

Заключение. Поиск молекулярно-генетических аспектов в развитии генитального эндометриоза необходим для ранней диагностики и прогнозирования заболевания.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, SNP, MUC2, CYP11B2.

Для цитирования: Куликова Н.В., Коваленко И.И., Литвинова Л.С. и др. Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России. Гинекология. 2020; 22 (2): 22–25. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200011

Original Article

Association of MUC2 and CYP11B2 genes single nucleotide polymorphisms with the external genital endometriosis development in female patients of the Slavic population of the Russian Northwestern Federal District

Natal'ia V. Kulikova^{1,2}, Inna I. Kovalenko², Larisa S. Litvinova¹, Natal'ia V. Shperling³, Andrei V. Ivanov², Daria A. Skuratovskaia¹, Dmitrii V. Baibuz², Ianina A. Lebedeva^{2,4}, Evgeniia M. Pestun⁴

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Medical University "Reavis", Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

✉ dockulikova@rambler.ru

Abstract

Aim. Search for the association of polymorphisms C(-15161)T (rs10902088) and T(-12150)C (rs10794288) of the MUC2 gene and C(-344)T (rs1799998) of the CYP11B2 gene with the increased risk of genital endometriosis development in the Slavic population.

Materials and methods. The study included 85 female patients (from 19 to 44 years old) with a diagnosis of genital endometriosis and 79 healthy women (from 20 to 42 years old). Genotyping was performed by real-time PCR using a Light Cycler 480 Instrument II amplifier (Roche, Switzerland). Polymorphism determination kits, MUC2 C(-15161)T (rs10902088), MUC2 T(-12150)C (rs10794288), CYP11B2 C(-344)T (rs1799998) (CJSC Syntol).

Results. It was found that the CC genotype of the T(-12150)C (rs10794288) C polymorphism of the MUC2 gene and the C(-344)T (rs1799998) CC polymorphism genotype of CYP11B2 gene are protective against endometriosis, and the TT genotype of C(-344)T polymorphism (rs1799998) of the CYP11B2 gene contributes to the development of this disease.

Conclusion. The search for molecular genetic aspects in the development of genital endometriosis is necessary for early diagnosis and prognosis of the disease.

Key words: endometriosis, SNP, MUC2, CYP11B2.

For citation: Kulikova N.V., Kovalenko I.I., Litvinova L.S. et al. Association of MUC2 and CYP11B2 genes single nucleotide polymorphisms with the external genital endometriosis development in female patients of the Slavic population of the Russian Northwestern Federal District. Gynecology. 2020; 22 (2): 22–25. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200011

Актуальность

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – это хроническое воспалительное заболевание, встречающееся у женщин репродуктивного возраста, ассоциированное с болевым синдромом и нарушением фертильности. НГЭ определяется как аномальное присутствие эндометрия (желез и стромы) вне матки, чаще всего в брюшной полости таза и яичниках [1].

Распространенность эндометриоза варьирует от 5 до 50% среди женщин фертильного возраста. Частота возникновения НГЭ в популяции достаточно тяжела для регистрации из-за различий в клинических проявлениях, диагностических критериях и большого числа бессимптомных случаев [2], однако в последние годы отмечается тенденция к росту [3, 4].

НГЭ представляет собой классическое многофакторное заболевание [5–7]. Существует множество теорий патогенеза НГЭ, в том числе описывающих роль генетических факторов в развитии заболевания. До сих пор продолжается поиск причин развития данного заболевания [8, 9].

НГЭ характеризуется усилением процессов неангиогенеза, эстрогензависимой воспалительной реакцией, повышенной клеточной пролиферацией нейрогенеза и снижением уровня апоптоза. Аналогичное влияние на ткани имеет простагландин E_2 , реализующий свое действие по циклооксигеназному пути-2 (COX-2). Выявлено, что простагландин E_2 обладает опосредованным иммуносупрессивным действием, ингибируя образование цитокинов интерферона- γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкина-12 и уменьшает активность НК-клеток, формируя иммуносупрессивный фон, характерный для эндометриоза [10–12].

В свою очередь, формирование высокомолекулярного вязко-эластического слоя, защищающего слизистые оболочки, происходит за счет секреции гельобразующих муцинов (в частности, MUC2) – высокомолекулярных гликопротеиновых компонентов слизи, экспрессирующихся бокаловидными клетками [13, 14]. В нашем предыдущем исследовании было обнаружено, что экспрессия MUC2 увеличивается во время секреторной фазы менструального цикла, что способствует защите эпителия [15].

Таким образом, определение полиморфных вариантов и мутаций генов-предикторов эндометриоза может иметь важное прогностическое значение для установления риска развития эндометриоза и разработки патогенетического лечения этого заболевания. В связи с этим целью исследования – поиск ассоциации полиморфизмов C(-15161)T (rs10902088) и T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с риском развития генитального эндометриоза в славянской популяции.

Материалы и методы

После подписания информированного согласия в исследование были включены 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз» репродуктивного возраста (от 19 до 44 лет) и 79 условно здоровых женщин (группа сравнения), сопоставимых по возрасту с 1-й группой женщин (от 20 до 42 лет).

Все участницы исследования были представительницами славянской популяции. Диагноз эндометриоза у пациенток 1-й группы был установлен в результате обследования брюшины на наличие гетеротопических эндометриозидных очагов при проведении лапароскопических операций, а также после гистероскопического исследования матки и подтвержден с помощью гистологического исследования.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора LightCycler 480 Instrument II (Roche, Швейцария) и наборов для определения полиморфизмов MUC2 C(-15161)T (rs10902088), MUC2 T(-12150)C (rs10794288), CYP11b2 C(-344)T (rs1799998) (ЗАО «Синтол», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.20.0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Оценку распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных. Проверку гипотезы о равенности частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случая, когда хотя бы одна из ожидаемых частот меньше 10. В этом случае использовали точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки, вызывая серьезные нарушения репродуктивной функции, стойкий болевой синдром (71–87%) и бесплодие (21–47%). В результате страдает социальная жизнь женщин, нарушается их сексуальное и психологическое благополучие и в целом происходит существенное снижение качества жизни пациенток [2].

При опросе пациенток с генитальным эндометриозом выявлено, что 59% предъявляли жалобы на бесплодие. Половину (49%) женщин беспокоил болевой синдром. Нарушения менструального цикла были зафиксированы у пациенток в 33% случаев (из них дисменорея наблюдалась у 17%, меноррагия – у 5%, метроррагия – у 10%). Диспареуния отмечена в 32% случаев. При проведении лапароскопии наиболее часто диагностированы эндометриозидные кисты – в среднем в 84% (из них двусторонние – в 30% случаев). Эндометриоз снижает овариальный резерв и возможность на реализацию репродуктивных планов [16, 17].

В результате исследования установлено, что распространенность ретроцервикального эндометриоза как наиболее «агрессивного» варианта заболевания, плохо поддающегося гормональной терапии и требующего повторных операций, не превышала 16%. Наиболее часто выявлялся умеренно выраженный спаечный процесс органов малого таза: 1–2-я степень составила 36%, 3 и 4-я степень – соответственно, 10 и 4%.

Оценка индекса массы тела (ИМТ) показала, что в основной группе пациенток с избыточной массой тела было 17% (10 человек), а в группе контроля – 22% (17 человек); $\chi^2=0,69$, $p=0,41$. Распространенность ожирения была выше среди женщин в контрольной группе. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о наличии обратной зависимости между возникновением эндометриоза и ИМТ [9].

Наличие артериальной гипертензии ассоциировано с возникновением эндометриоза [18]. Частота артериальной гипертензии была в 1,5 раза выше у пациенток с эндометриозом ($p=0,04$). Более подробно данные о распространенности метаболических нарушений у исследуемых женщин представлены в табл. 1.

При генотипировании полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 нами установлено соответствие

Таблица 1. Распространенность соматической патологии в исследуемых группах
Table 1. The prevalence of somatic pathology in the studied groups

Сопутствующая патология	Основная группа (n=85)		Контрольная группа (n=79)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ожирение	2	2,35	8	10,1	0,11
Артериальная гипертензия	16	18,8	10	12,6	0,04
Сахарный диабет	2	2,35	4	5,06	0,586
Без сопутствующей патологии	65	76,5	57	72,24	0,036

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 в исследуемых группах					
Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes of C(-15161)T (rs10902088) polymorphism of the MUC2 gene in the studied groups					
Полиморфизм C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	82,3	15,2	2,5	89,9	10,1
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	69,4	24,7	5,9	81,8	18,2
	$p=0,06$ $\chi^2=3,68$	$p=0,13$ $\chi^2=2,31$	$p=0,45$ Fisher's exact=1,06	$p=0,49$ $\chi^2=2,4$	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4 – $p<0,05$.
Note. Hereinafter in the table 3, 4 – $p<0,05$.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 в исследуемых группах					
Table 3. Frequency distribution of alleles and genotypes of T(-12150)C (rs10794288) polymorphism of the MUC2 gene in the studied groups					
Полиморфизм T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	10,1	20,3	69,4	20,3	79,7
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	1,2	21,2	77,6	11,8	88,2
	$p=0,0015$ Fisher's exact=6,3	$p=0,88$ $\chi^2=0,02$	$p=0,24$ $\chi^2=1,36$	$p=0,14$ $\chi^2=2,21$	

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 в исследуемых группах					
Table 4. Frequency distribution of alleles and genotypes of C(-344)T (rs1799998) polymorphism of the CYP11B2 gene in the studied groups					
Полиморфизм C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2	Распределение частот генотипов, %			Распределение частот аллелей, %	
	CC	CT	TT	C	T
Контрольная группа (n=79)	59,5	27,8	12,7	73,4	26,6
Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	21,2	41,2	37,6	41,8	58,2
	$p=0,001$ $\chi^2=25,13$	$p=0,07$ $\chi^2=3,21$	$p=0,01$ $\chi^2=13,42$	$p=0,49$ $\chi^2=2,41$	

распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в группе здоровых женщин ($\chi^2=0,01$, $p=1$) и среди пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,52$, $p=0,04$); табл. 2. В исследуемых группах взаимосвязи аллелей и генотипов полиморфизма C(-15161)T (rs10902088) гена MUC2 с риском развития генитального эндометриоза выявлено не было.

Распределение частот генотипов полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в группе пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,37$, $p=0,83$) и контроля ($\chi^2=0,0001$, $p=0,97$); табл. 3.

По результатам нашего исследования установлена ассоциация генотипа CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 с пониженным риском развития генитального эндометриоза (отношение шансов – ОШ 0,12, 95% доверительный интервал – ДИ 0,01–2,23, $p=0,0015$). Известно, что полиморфный вариант rs10794288 гена MUC2 является «немой мутацией», однако наличие полиморфизма rs10902088 приводит к аминокислотной замене аспарагина на лизин Asn1149Lys [16, 18], что, в свою очередь, влияет на процесс гликозилирования нескольких соседних серинов, в том числе Asn1154 [19]. Следовательно, этот полиморфизм может изменить статус гликозилирования MUC2, который впоследствии способен влиять на его функциональную активность, усиливая защиту эпителия [13, 19].

Интересно то, что распределение частот генотипов полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в группе здоровых женщин ($\chi^2=0,06$, $p=0,81$) и группе пациенток с генитальным эндометриозом ($\chi^2=0,21$, $p=0,65$). Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма CYP11b2 (rs1799998) гена COX-2 представлено в табл. 4.

По результатам проведенного анализа отмечено, что в исследуемых группах взаимосвязи аллелей и генотипов по-

лиморфизма с риском развития генитального эндометриоза выявлено не было.

Установлена ассоциация генотипа CC (ОШ 0,16, 95% ДИ 0,01–3,43, $p=0,001$) полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с пониженным риском развития эндометриоза, так же ассоциация генотипа TT (ОШ 4,17, 95% ДИ 0,01–2,1, $p=0,01$) полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с повышенным риском развития генитального эндометриоза

Заключение

Поиск молекулярно-генетических аспектов развития генитального эндометриоза является важным шагом на пути к разработке новых методов ранней диагностики и прогнозирования данной патологии, а также является основой для создания персонализированного подхода к лечению этого заболевания. В результате проведенного генетического анализа выявлены полиморфные варианты и мутации генов-предикторов эндометриоза. Установлено, что генотип CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и генотип CC полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 являются протективными в отношении развития эндометриоза, а генотип TT полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 способствует развитию данного заболевания.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и КО в рамках научного проекта №19-415-393004_p_мол_a и 19-44-390005_p_a.

Source of funding: the study was carried out with the financial support of the RFBR and RS as a part of the scientific project №19-415-393004_p_мол_a и 19-44-390005_p_a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Азнаурова Я.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (2): 67–77. [Adamian L.V., Aznaurova Ya.V. Molekuliarnye aspekty patogeneza endometrioz. *Problemy reproduktivnoy. 2015; 21 (2): 67–77 (in Russian).]*
2. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 5: 59–68. [Borisova A.V., Kozachenko A.V., Starodubtseva N.L. Diagnostika naryzhnogo genital'nogo endometrioz. *s pomoshch'iu metodov mass-spektrometrii (obzor literatury)*. *Problemy reproduktivnoy. 2015; 5: 59–68 (in Russian).]*
3. Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Потин В.В., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 2: 17–22. [Denisova V.M., Iarmolinskaia M.I., Potin V.V., Timofeeva E.M. Aktivnost' ovarial'noi aromatazy pri endometrioze. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 2: 17–22 (in Russian).]
4. Дубинская Е.Д., Лаптева Н.В. Клинико-анамнестические и генетические особенности пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013; 9 (4): 36–7. [Dubinskaia E.D., Lapteva N.V. Kliniko-anamnesticheskie i geneticheskie osobennosti patsientok s besplodiem i peritoneal'noi formoi endometrioz. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri*. 2013; 9 (4): 36–7 (in Russian).]
5. Тагиева Ф.А. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии. *Свит медицины та биологii*. 2016; 2 (56): 204–6. [Tagieva F.A. Metabolicheskii sindrom v akusherstve i ginekologii. *Svit meditsini ta biologii*. 2016; 2 (56): 204–6 (in Russian).]
6. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 261–75.
7. Yang CW, Chang CY, Lai MT et al. Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. *BMC Med Genet* 2015; 16: 60.
8. Прозорова В.К., Вертким А.Л., Сычев Д.А. Нестероидные противовоспалительные средства. *Клиническая фармакология. Учебник для вузов*. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Prozorova V.K., Vertkim A.L., Sychev D.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacology. Textbook for high schools*. Pod red. V.G. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).]
9. Hebbar V, Damera G, Sachdev GP. Differential expression of MUC genes in endometrial and cervical tissues and tumors. *BMC Cancer* 2005; 5: 124.
10. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. 2016. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 5: 4–21. [Iarmolinskaia M.I., Rusina E.I., Khachaturian A.R., Florova M.S. Klinika i diagnostika genital'nogo endometrioz. 2016. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 5: 4–21 (in Russian).]
11. Alameda F, Mejias-Luque R, Garrido M et al. Mucin genes (MUC2, MUC4, MUC5AC, and MUC6) detection in normal and pathological endometrial tissues. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26 (1): 61–5.
12. Ivanov AV. The Application of SNP Testing in the Practice of Treatment for Female Reproductive System Disorders. In: *Advances in Health and Disease*. New York, Nova Science, 2018; 5: 64–129.
13. Chang CY, Chen Y, Lin WC et al. MUC2 polymorphisms are associated with endometriosis development and infertility: a case-control study. *BMC Med Genet* 2012; 13: 15.
14. Morassutto C, Monasta L, Ricci G et al. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One* 2016; 11: e0154227. 10.1371/journal.pone.0154227.
15. Efsthathiou JA, Sampson DA, Levine Z et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005; 83 (1): 171–81.
16. Gao M, Allebeck P, Mishra GD, Koupil I. Developmental origins of endometriosis: A Swedish cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73 (4): 353–9.
17. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Slim women have a greater risk of developing endometriosis than obese women: study. *ScienceDaily*, 2013 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/05/130514213053.htm>).
18. Jankovic Velickovic L, Katic V, Hattori T et al. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis. *Pathol Res Pract* 2007; 203 (9): 653–8.
19. Kitajima M, Defrere S, Dolmans M et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 96: 685–91.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куликова Наталья Владимировна – аспирант лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-0934>

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Литвинова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной медицины Медицинского института, дир. центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>

Шперлинг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Иванов Андрей Владимирович – канд. биол. наук, биолог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1676-7754>

Скуратовская Дарья Александровна – канд. биол. наук, биолог лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»

Байбуз Дмитрий Васильевич – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Лебедева Янина Александровна – зав. амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ, сотр. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Пестун Евгения Михайловна – врач-ординатор каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Natal'ia V. Kulikova – Graduate Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-0934>

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University

Larisa S. Litvinova – D. Sci. (Med.), Prof., Immanuel Kant Baltic Federal University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>

Natal'ia V. Shperling – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University «Reavis». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

Andrei V. Ivanov – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1676-7754>

Daria A. Skuratovskaia – Cand. Sci. (Biol.), Immanuel Kant Baltic Federal University

Dmitrii V. Baibuz – gynecologist, Saint Petersburg State University

Ianina A. Lebedeva – Department Head, Saint Petersburg State University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Evgeniia M. Pestun – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Анализ эффективности применения сред с гиалуроновой кислотой в криопротоколах

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.Б. Дружинина^{1,2}, К.В. Крылова¹, Ю.В. Мыльникова², Я.А. Дворянов², А.В. Лабыгина³, И.И. Коваленко^{3,4}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

²ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉ innakov2010@yandex.ru

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно появляется около 2 млн новых бесплодных супружеских пар, и число их растет. Эффективным способом преодоления бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Криоконсервация рационально решит проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов: отложить наступление беременности на некоторое время, учитывая желание женщины, профилировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Заморозка эмбрионов позволяет снизить частоту повторных стимуляций яичников, провести преимплантационную генетическую диагностику. За последние десятилетия предложены различные схемы криопереносов, призванные повысить эффективность лечения методами ВРТ, в том числе использование культуральной среды с высокой концентрацией гиалуроновой кислоты, однако имеются противоречивые данные о применении такой среды в программах ВРТ.

Цель. Оценка эффективности переносов размороженных эмбрионов с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту. Для достижения цели поставлены следующие задачи: оценить клинико-анамнестические данные пациенток с бесплодием трубного происхождения в криопротоколах, провести анализ предшествующего цикла экстракорпорального оплодотворения и эмбриологического этапа, оценить эффективность культуральной среды с высоким содержанием гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Подробное описание выборки пациенток, критерии включения, исключения, эмбриологический этап, классификация эмбрионов, техника переноса девитрифицированных эмбрионов. Статья содержит 3 таблицы, представляющие общую клиническую характеристику групп, эмбриологический этап, частоту наступления беременности в зависимости от суток культивирования.

Результаты. Авторами статьи установлено, что пациенткам, имеющим оперативные вмешательства на органах малого таза, и инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе, целесообразно использовать культуральную среду с высоким содержанием гиалуроновой кислоты для переноса размороженного эмбриона. Показано, что частота наступления беременности выше в 1,5 раза при переносе девитрифицированных эмбрионов на 5-е сутки развития с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту. Небесспорно заключение про частоту наступления беременности у пациенток с ожирением, которое требует дальнейшего изучения. Также авторами статьи даны практические рекомендации по использованию культуральной среды с гиалуроновой кислотой в криопротоколах.

Заключение. Проведенное исследование позволяет оптимизировать перенос девитрифицированного эмбриона у пациенток с бесплодием трубного происхождения, используя культуральную среду с высоким содержанием гиалуронана. Данная работа имеет несомненное научное и практическое значение.

Ключевые слова: криоконсервация эмбрионов, девитрификация, бластоциста, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Крылова К.В. и др. Анализ эффективности применения сред с гиалуроновой кислотой в криопротоколах. Гинекология. 2020; 22 (2): 26–29. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190710

Original Article

Analysis of efficiency of application of media with hyaluronic acid in cryoprotocols

Natalia V. Protopopova^{1,2}, Elena B. Druzhinina^{1,2}, Kseniia V. Krylova¹, Iuliia V. Mylnikova², Jan A. Dvoryanov², Albina V. Labygina³, Inna I. Kovalenko^{3,4}

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

³Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ innakov2010@yandex.ru

Abstract

According to the World Health Organization, about 2 million new couples experience infertility annually, and their number is growing. An effective way to overcome infertility is assisted reproductive technology (ART). Cryopreservation will rationally solve the issue of preservation and further use of embryos: to delay pregnancy for some time considering woman's desire and to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Embryo freezing allows to reduce the rate of repeated ovarian stimulation and perform preimplantation genetic diagnosis. Over the past decades, various cryotransfer options have been proposed to increase ART treatment efficacy, including the use of a culture medium with a high concentration of hyaluronic acid, but there are conflicting data on the use of such a medium in ART programs.

Aim. Evaluation of thawed embryo transfers efficacy using the hyaluronic acid-containing culture medium. To achieve the goal, the following tasks were set: to evaluate clinical and medical history data of patients with tubal infertility in cryoprotocols, to analyze the previous cycle of in vitro fertilization and embryological stage, to evaluate the effectiveness of the culture medium with a high content of hyaluronic acid.

Materials and methods. A detailed description of the patient sample, inclusion and exclusion criteria, embryological stage, embryo grading, devitrified embryo transfer technique. The article includes 3 tables which present the groups' general clinical characteristics, the embryological stage, the rate of pregnancy, depending on the cultivation day.

Results. The authors established that in patients with a history of pelvic surgery and sexually transmitted infections, it is advisable to use the culture medium with a high content of hyaluronic acid to transfer the thawed embryo. It was shown that pregnancy rate is 1.5 times higher when transferring devitrified embryos on the 5th day of development with the use of hyaluronic acid-containing culture medium.

The conclusion about the pregnancy rate in obese patients is not indisputable, which requires further study. The authors also provide practical recommendations on the use of the culture medium with hyaluronic acid in cryoprotocols.

Conclusion. The study allows to optimize the devitrified embryo transfer in patients with tubal infertility using a culture medium with a high content of hyaluronan. This work has undoubted scientific and practical significance.

Key words: vembryo cryopreservation, devitrification, blastocyst, hyaluronic acid.

For citation: Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Krylova K.V. et al. Analysis of efficiency of application of media with hyaluronic acid in cryoprotocols. Gynecology. 2020; 22 (2): 26–29. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190710

Введение

Криоконсервация эмбрионов является важной составляющей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). По данным 22-го ежегодного отчета Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека за 2016 г. в России выполнен 123 181 лечебный цикл ВРТ, 25,8% из которых составил перенос размороженных эмбрионов, в 2017 г. этот показатель составил 26,4%. Частота наступления беременности (ЧНБ) на перенос в 2016 г. составила 35,4%, в 2017 г. – 32,5% [1, 2].

Криоконсервация эмбрионов позволяет решить проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов, снизить частоту повторных стимуляций яичников и медикаментозную нагрузку [3–6]. Криопротоколы повышают кумулятивную ЧНБ [7–10]. Однако существенное влияние на эффективность криопереносов оказывают возраст пациенток, наличие ожирения, качество переносимых эмбрионов и длительность их хранения [11].

За последние десятилетия предложены различные схемы криопереносов, призванные повысить эффективность лечения методом ВРТ, в том числе культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, техника витрификации половых клеток и эмбрионов. Разработаны различные среды для культивирования и переноса эмбрионов, в том числе культуральная среда с высокой концентрацией гиалуроновой кислоты, которая способствует имплантации эмбрионов и улучшает показатели беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [12, 13].

На данный момент в мире имеются противоречивые данные о применении культуральной среды с гиалуроновой кислотой в свежих циклах ЭКО. В 2005 г. проведено одно из первых рандомизированных клинических исследований, в котором проанализировано более 800 циклов ЭКО с применением культуральной среды с гиалуроновой кислотой, которое выявило увеличение частоты клинической имплантации у женщин с неудачами ЭКО и привычными потерями беременности в анамнезе [14].

В 2011 г. группа авторов из Китая указывала на снижение вероятности наступления внематочной беременности при использовании культуральной среды с высоким содержанием гиалуроновой кислоты в программах ЭКО/ИКСИ [14].

Группа исследователей из Индии в 2015 г. провела анализ 100 циклов ЭКО и выявила значимое увеличение ЧНБ при

переносе бластоцисты у пациенток с неудачными попытками имплантации в анамнезе [15].

Однако S. Safari и соавт. не рекомендуют рутинное применение культуральной среды с гиалуроновой кислотой при переносе эмбрионов в циклах ЭКО, отмечая отсутствие различий по ЧНБ при сравнении с «традиционной» культуральной средой [16].

Цель – оценить эффективность переносов размороженных эмбрионов с использованием культуральной среды, содержащей гиалуроновую кислоту.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 173 криопереносов, выполненных на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра Иркутска в 2017–2018 гг. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от техники криопереноса: 1-я группа – криоперенос с использованием среды с гиалуроновой кислотой (n=50, средний возраст 33,9±5,5 года), 2-я группа контрольная – криопереносы без использования среды с гиалуроновой кислотой (n=123, средний возраст 30,9±3,1 года).

Критериями включения в исследование явились: бесплодие трубного происхождения, наличие замороженных эмбрионов. Из исследования были исключены пациентки, у которых в программе ЭКО использовались донорские яйцеклетки и сперматозоиды, а также пациентки, участвующие в программах суррогатного материнства.

Причинами криоконсервации эмбрионов в обеих группах явились: профилактика развития синдрома гиперстимуляции яичников, хранение и отсроченный перенос так называемых невостребованных эмбрионов, обострение хронических заболеваний в протоколах ЭКО.

В исследовании оценивались такие параметры, как качество и количество перенесенных эмбрионов, сутки культивирования эмбрионов на этапе девитрификации, доращивание эмбрионов после разморозки, длительность хранения эмбрионов (от даты заморозки в программе ЭКО до даты разморозки в криопереносе) и ЧНБ.

Контролируемая стимуляция яичников в циклах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов, суммарные дозы гонадотропинов в 1 и 2-й группе составили 2445,1±994,1 и 1841,7±581,9 МЕ соответственно, однако различия статистически незначимы. Среднее количество полученных ооцитов (1-я группа –

Таблица 1. Общая клиническая характеристика исследуемых групп
Table 1. General clinical characteristics of the examined groups

Показатель	1-я группа (среда с гиалуроновой кислотой), n=50			2-я группа (контроль), n=123		
	абс./%	ЧНБ		абс./%	ЧНБ	
		n=26	%		n=48	%
Возраст до 35	34/68	18	52,9	120/97,6	48	40,0
Старше 35 лет	16/32	8	50,0	3/2,4	–	–
Первичное бесплодие	25/50	13	52,0	49/40	19	38,8
Вторичное бесплодие	25/50	13	52,0	74/60	29	39,2
Миома	18/36	8	44,4	18/14,6	8	44,4
Хронический эндометрит	13/26	5	38,5	29/24	9	31,1
Хронический сальпингит	27/54	11	40,7	74/60	30	40,5
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	4/8	2	50,0*	10/8	3	30,0*
Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе	13/26	6	46,2*	41/33	7	14,9*
ИППП в анамнезе	7/14	5	71,4*	27/22	7	25,9*

*Здесь и далее в табл. 2, 3: значимость различий $p < 0,05$.

*Hereinafter in the table. 2, 3: significance of differences $p < 0.05$.

Таблица 2. ЧНБ в зависимости от суток культивирования эмбрионов и переноса Table 2. Pregnancy rate depending on the day of embryo cultivation and transfer								
Показатель	n=50 (среда с гиалуроновой кислотой)				n=123 (контроль)			
	1-я группа				2-я группа			
Культивирование эмбрионов	абс.	%	ЧНБ, n	%	абс.	%	ЧНБ, n	%
Перенос 4-суточных	2	4	1	50,0*	14	11,4	4	28,6*
Перенос 5-суточных	43	86	24	55,8*	94	76,4	39	41,5*
Перенос 6-суточных	5	10	1	20,0*	13	10,6	5	38,5*
Беременности	50	–	26	52,0	123	–	48	39,1

Таблица 3. ЧНБ в зависимости от суток культивирования эмбрионов Table 3. Pregnancy rate depending on the day of embryo cultivation								
Показатель	n=50 (среда с гиалуроновой кислотой)				n=123 (контроль)			
	1-я группа				2-я группа			
Культивирование эмбрионов	абс.	%	ЧНБ, n	%	абс.	%	ЧНБ, n	%
С доращиванием	30	60,0	13	43,3*	83	67,5	30	36,1*
Без доращивания	20	40,0	13	65,0	40	32,5	18	55,4

9,2±4,2, 2-я – 9,2±4,6) и эмбрионов (1-я группа 5,1±2,2, 2-я – 6,8±3,4) на перенос также не имело статистических различий.

Используемый метод заморозки во всех случаях – витрификация. Эмбрионы культивировались на линейке сред фирмы ORIGIO (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах Nunc, в CO₂-инкубаторе ThermoForma. Заморозка и разморозка эмбрионов проводились с использованием набора для витрификации Kitazato (Япония) в соответствии с рекомендациями производителя.

Селекция и криоконсервация проводились на 3–5-е сутки культивирования эмбрионов по критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся на 5-е сутки развития по 2 схемам: через 2 ч после разморозки (схема «день в день») по стандартной методике и после доращивания в течение 1–3 сут (до 5 сут культивирования).

Оценка качества 3-дневных эмбрионов проводилась по J. Lens и соавт., эмбрионы на стадии бластоцисты оценивались по классификации D. Gardner и соавт., 1999. Во всех случаях в полость матки осуществлялся перенос 1–2 эмбрионов.

В 1-й группе в криопротоколе использовалась среда для переноса эмбриона с повышенной вязкостью, в состав которой входит гиалуроновая кислота (гиалуронан) в высокой концентрации, сахараиды и аминокислоты, необходимые для поддержания эмбриона во время переноса и имплантации, и источник белка – рекомбинантный альбумин. Во 2-й группе криоперенос эмбрионов осуществлялся по стандартной схеме с использованием среды, не содержащей гиалуронан.

Перенос размороженных эмбрионов осуществлялся в нестимулированном цикле с поэтапным назначением препаратов эстрогенов и прогестерона с целью подготовки эндометрия к имплантации. Необходимым условием для переноса эмбриона являлось достижение толщины эндометрия 8 мм и более.

Все пациентки дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка с предварительной оценкой на предмет соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка, непараметрическими методами с применением базового пакета Statistica 10.0. Сравнение долей показателей 4 групп по χ^2 и критерию Z. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе клинико-анамнестических характеристик пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (33,9±5,5 и 30,9±3,1 года), большинство – в возрасте

до 35 лет (68 и 98% соответственно); табл. 1. Пациентки 2 групп не отличались по индексу массы тела – ИМТ (23,1±3,1 и 23,2±3,9 кг/м²). Ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² встречалось у 8% обследованных в обеих группах.

Несмотря на большую долю хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (хронический сальпингит был у 54 и 60%, хронический эндометрит – у 26 и 24%, инфекции, передаваемые половым путем – ИППП, в анамнезе у 14 и 22%), а также наличие оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе у 26 и 33% женщин обеих групп, уровень антимюллерова гормона был 5,1±3,3 нг/мл и 6,6±5,2 нг/мл в 1 и 2-й группах соответственно, что характеризовало достаточный овариальный резерв и возможность криоконсервации эмбрионов.

В результате нашего исследования мы не получили различий по ЧНБ в группах женщин в зависимости от использования среды с гиалуроновой кислотой или традиционной среды (52 и 39% в 1 и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$).

Однако у пациенток с наличием в анамнезе ИППП и высокой частотой оперативных вмешательств на органах малого таза ЧНБ была выше в 3 раза в 1-й группе с использованием среды с гиалуроновой кислотой ($p_{1-2} = 0,001$).

ЧНБ у пациенток с ожирением также была выше в 1-й группе ($p < 0,05$), однако требует дальнейшего изучения в связи с малочисленностью группы.

Эмбриологический этап

После проведения программы ЭКО в исследуемых группах получено среднее количество эмбрионов 5,1±2,2 и 6,8±3,4; криоконсервировано 3,8±2,2 и 4,1±0,8 эмбрионов; среднее количество девитрифицированных эмбрионов на перенос 1,76±0,4 и 1,74±0,4 в 1 и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$).

В нашем исследовании менее чем в 20% случаев выполнялись вынужденные переносы девитрифицированных эмбрионов в полость матки на 4 и 6-е сутки культивирования, в обеих группах выявлены статистически значимые различия, однако полученные данные ввиду малочисленности групп требуют дальнейшего изучения.

В большинстве случаев криопереносы проведены на 5-е сутки культивирования. Максимальная ЧНБ зафиксирована в 1-й группе при переносе эмбрионов на 5-е сутки развития (55,8%; $p_{1-2} = 0,03$).

Значительный вклад в наступление беременности вносит качество замороженных эмбрионов. Сохранение жизнеспособности эмбрионов зависит от физических и эмбриологических параметров, поскольку эмбрионы с лучшими показателями имеют высокую вероятность имплантации, а время культивирования дает возможность выбора эмбрионов «хорошего» и «отличного» качества [15–18].

В нашем исследовании максимальная ЧНБ зафиксирована в 1 группе при переносе эмбрионов «день в день» ($p_{1-2}=0,2$).

Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования показана высокая ЧНБ как при использовании традиционной среды, так и среды с гиалуроновой кислотой (52 и 39% в 1 и 2-й группах соответственно; $p \geq 0,05$).

Использование среды с гиалуроновой кислотой для переноса размороженного эмбриона показано у пациенток с наличием в анамнезе ИППП и высокой частотой оперативных вмешательств на органах малого таза, что повышает ЧНБ в 3 раза ($p_{1-2}=0,001$).

При переносе девитрифицированных эмбрионов на 5-е сутки развития с использованием культуральной среды с гиалуроновой кислотой ЧНБ выше в 1,5 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литературные ссылки

1. *Результаты ВРТ. Отчет за 2016 год.* http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf [Registr VRT. Otchet za 2016 god. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf (in Russian).]
2. *Результаты ВРТ. Отчет за 2017 год.* http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf [Registr VRT. Otchet za 2017 god. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf (in Russian).]
3. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (2–3): 121–8. DOI: 10.1007/s10815-010-9387-6
4. Моррол Д. Методы криоконсервации в ВРТ. Сб. тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра и Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 152–3. [Morrold D. Metody kriokonservatsii v VRT. Sb. tezisev XXVII Ezhegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra i Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 152–3 (in Russian).]
5. Edgar D, Gook D. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 536–54. DOI: 10.1093/humupd/dms016
6. Гайдюков С.Н., Боярский К.Ю., Фолькерт И.Г., Баласанян В.Г. Критерии, определяющие клиническую эффективность витрификации. Фундаментальные исследования. 2014; 10 (6): 1081–4. [Gaidukov S.N., Boarskii K.Yu., Fol'kert I.G., Balasanian V.G. Kriterii, opredeliushchie klinicheskuiu effektivnost' vitrifitsatsii. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2014; 10 (6): 1081–4 (in Russian).]
7. Краснополянская К.В., Сесина Н.И., Бадалиан Г.В. и др. Медленное замораживание и витрификация эмбрионов. Сравнение эффективности. *Проблемы репродукции*. 2015; 1: 48–53. DOI: 10.17116/repro20152148-53 [Krasopol'skaia K.V., Sesina N.I., Badalian G.V. et al. Medlennoe zamorazhivanie i vitrifitsatsiia embrionov. *Sravnienie effektivnosti. Problemy reproduktivsii*. 2015; 1: 48–53. DOI: 10.17116/repro20152148-53 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Протопопова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО, зав. ОПЦ ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО, зав. отд.-нием вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

Крылова Ксения Викторовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО

Мыльникова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, отд.-ние вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

Дворянов Ян Анатольевич – врач-эмбриолог, отд.-ние вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГБУЗ ИОКБ

Лабыгина Альбина Владимировна – д-р мед. наук, науч. сотр. лаб. гинекологической эндокринологии ФГБНУ ИЦ ПЗСРЧ

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринологии гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: innakov2010@yandex.ru

8. Смирнова А.А., Анишина М.Б., Шамугия Н.Л. и др. Исходы селективного переноса одного эмбриона в стимулированном цикле и после витрификации: сравнительное исследование. *Проблемы репродукции*. 2015; 1: 66–9. DOI: 10.17116/repro20152166-69 [Smirnova A.A., Anshina M.B., Shamugiia N.L. et al. *Iskhody selektivnogo perenosа odnogo embriona v stimulirovannom tsikle i posle vitrifitsatsii: sravnitel'noe issledovanie. Problemy reproduktivsii*. 2015; 1: 66–9. DOI: 10.17116/repro20152166-69 (in Russian).]
9. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки. *Сиб. мед. журн.* 2012; 6: 67–71. [Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Boldonova N.A., Odareeva E.V. *Rezultaty perenosа kriokonservirovannykh i "svezhikh" embrionov v polost' matki. Sib. med. zhurn.* 2012; 6: 67–71 (in Russian).]
10. Бейк Е.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2018; 20 (1): 109–12. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112 [Beik E.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. *Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112 (in Russian).]
11. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мьяльникова Ю.В. и др. Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов. *Гинекология*. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62 [Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova U.V. et al. *Efficiency of cryopere-nosis depending on various factors. Gynecology*. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62 (in Russian).]
12. Zbořilová B, Oborná I, Tkadlec E et al. Does EmbryoGlue transfer medium affect embryo transfer success rate? *Ceska Gynkol* 2018; 83 (3): 177–81. PMID: 30764616
13. Singh N, Gupta M, Kriplani A et al. Role of Embryo Glue as a transfer medium in the outcome of fresh non-donor in-vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8: 214–7. DOI: 10.4103/0974-1208.170398
14. Valojerdi MR, Karimian L, Yazdi PE et al. Efficacy of a human embryo transfer medium: a prospective, randomized clinical trial study. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23 (5): 207–12. DOI: 10.1007/s10815-006-9031-7
15. Wu F, Liu R, Bai XH et al. Influence of EmbryoGlue on the implantation of embryo and pregnancy outcome in vitro fertilization-embryo transfer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47 (2): 121–4. Chinese. PMID: 22455744
16. Safari S, Razi MH, Safari S et al. Routine use of EmbryoGlue as embryo transfer medium does not improve the ART outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (2): 433–7. DOI: 10.1007/s00404-014-3416-0
17. Уркимбаева Д.М., Байкошкарлова С.Б., Ибрагимов А.К. и др. Эффективность криоконсервации эмбрионов третьего и пятого дня. Сб. тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра и Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 163–4. [Urkimbaeva D.M., Baikoshkarova S.B., Ibragimov A.K. et al. *Effektivnost' kriokonservatsii embrionov tret'ego i piatogo dnia. Sb. tezisev XXVII Ezhegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra i Simpoziuma RARCh/IFFCS"*. 2017; 1: 163–4 (in Russian).]
18. Громенко Ю.Ю., Исхаков И.Р. Влияние факторов оценки качества перенесенных эмбрионов на прогнозирование частоты наступления беременности в рамках экстракорпорального оплодотворения. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2012; 2: 27–30. [Gromenko Yu.Yu., Iskhakov I.R. *Vliianie faktorov otsenki kachestva perenesennykh embrionov na prognozirovanie chastoty nastupleniia beremennosti v ramkakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniiia. Med. vestn. Bashkortostana*. 2012; 2: 27–30 (in Russian).]

Natalia V. Protopopova – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital. E-mail: aksy12@mail.ru

Elena B. Druzhinina – D. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Kseniia V. Krylova – Graduate Student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Iuliia V. Mylnikova – Cand. Sci. (Med.), Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Jan A. Dvoryanov – embryologist, Irkutsk Order of the Badge of Honor Regional Clinical Hospital

Albina V. Labygina – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: innakov2010@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Прегавидарная подготовка, беременность и роды, особенности течения послеродового периода при рассеянном склерозе (обзор литературы)

А.Д. Купина, Ю.А. Петров✉

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

✉mr.doktorpetrov@mail.ru

Аннотация

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием очагов поражения в белом веществе мозга в результате аутоиммунного воспаления, нейродегенерации и демиелинизации и приводящим к тяжелой инвалидизации пациентов. Женщины болеют чаще, чем мужчины, около 2/3 всех пациентов с РС составляют молодые женщины репродуктивного возраста. Установлено, что беременность и роды при РС оказывают благоприятное воздействие на течение заболевания, однако пациенткам с РС необходима прегавидарная подготовка, которая позволит снизить риск развития обострений. Экзацербации наблюдаются в большинстве случаев в течение первых 3–6 мес послеродового периода, что связано с изменением гормонального статуса, эмоциональной и физической нагрузкой на организм женщины, а также с прекращением физиологической иммуносупрессии у беременной. Проведен анализ современных источников литературы, посвященных вопросам прегавидарной подготовки, беременности и родов, особенностей течения послеродового периода при рассеянном склерозе, а также новым представлениям об этиологии и патогенезе заболевания. Проанализировано 47 источников литературы (отечественных и зарубежных) с использованием различных баз данных (PubMed, PubMed Central, Google Scholar, UpToDate).

Ключевые слова: аутоиммунное воспаление, прегавидарная подготовка, послеродовой период, экзацербация.

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А. Прегавидарная подготовка, беременность и роды, особенности течения послеродового периода при рассеянном склерозе (обзор литературы). Гинекология. 2020; 22 (2): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190711

Review

Pregravid preparation, pregnancy and childbirth, especially the course of the postpartum period in patients with multiple sclerosis (literature review)

Anastasia D. Kupina, Yuriy A. Petrov✉

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

✉mr.doktorpetrov@mail.ru

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by the formation of lesions in the white matter as a result of autoimmune inflammation, neurodegeneration and demyelination and leading to severe disability of patients. Women get sick more often than men; young women of reproductive age account for about 2/3 of all MS patients. It was established that pregnancy and childbirth with MS have a beneficial effect on the course of the disease, however, patients with MS need pregravid preparation, which will reduce the risk of exacerbations. Exacerbations are observed in most cases during the first 3–6 months of the postpartum period, which is associated with a change in hormonal status, emotional and physical stress on the woman's body, and also with the cessation of physiological immunosuppression in a pregnant woman. The analysis of modern literature sources on the issues of pregravid preparation, pregnancy and childbirth, and the features of postpartum period in multiple sclerosis, as well as new ideas concerning the disease etiology and pathogenesis. 47 literature sources (national and foreign) were analyzed using various databases (PubMed, PubMed Central, Google Scholar, UpToDate).

Key words: autoimmune inflammation, pregravid preparation, postpartum period, exacerbation.

For citation: Kupina A.D., Petrov U.A. Pregravid preparation, pregnancy and childbirth, especially the course of the postpartum period in patients with multiple sclerosis (literature review). Gynecology. 2020; 22 (2): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190711

Рассеянный склероз (РС) относится к группе первичных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) аутоиммунно-воспалительного генеза [1]. Оно имеет хронический, прогрессирующий характер течения и сопровождается возникновением множественных очагов поражения в белом веществе головного мозга, а в 47–85% – по ходу спинного мозга [2]. Впервые данное заболевание было описано 1835 г. французским врачом-патологоанатомом Жаном Крювелье, который при вскрытии обнаружил «пятнистый склероз» в веществе головного мозга. Через 33 года врач-психиатр Жан-Мартен Шарко наблюдал за пациенткой с неврологическими нарушениями: интенционное дрожание, нистагм, дизартрия, – и, проведя посмертное вскрытие, обнаружил диффузные очаги поражения в белом веществе головного мозга, которые он назвал «склеротическими бляшками», что позволило впервые поставить диагноз РС. Однако на тот момент ученые не знали о существовании электроизолирующей оболочки аксонов и ее роли в развитии заболевания [3].

Многочисленные морфологические исследования показали, что при РС на срезах головного и спинного мозга обнаруживаются диффузные очаги различных размеров (от видимых только под микроскопом до больших сливных) с четкими контурами, располагающиеся в углублениях вещества и представляющие собой бляшки коричневого цвета. Они в основном локализируются в белом веществе около боковых желудочков, но возможно и их распространение в серое. Также очаги поражения могут обнаруживаться по ходу второй пары черепных нервов, в области зрительного перекреста, ствола мозга, мозжечка [1].

Открытие миелина позволило совершить прорыв в изучении РС. Было установлено, что морфологическим субстратом данного заболевания является разрушение миелиновой оболочки, которая образуется из выростов глиальных клеток (олигодендроцитов или шванновских клеток). При этом аксоны остаются относительно неповрежденными, а наблюдается только уменьшение количества глиальных клеток [4, 5]. В области разрушенных клеток в активной бляшке

обнаруживается инфильтрация ткани лимфоцитами и макрофагами, в околососудистой области выявляются лимфоцитарно-моноцитарные скопления, чаще всего по периферии очага [6]. Затем воспалительная реакция стихает, инфильтрация ткани иммунокомпетентными клетками уменьшается и формируется неактивная бляшка, которая отличается отсутствием миелина, уменьшением количества ядер в глиальных клетках, малочисленным содержанием аксонов и пролиферацией астроцитов, что сопровождается глиозом ткани и ее атрофическими изменениями. На границе между пораженным веществом головного мозга и здоровой тканью могут обнаруживаться тени бляшек – участки с наличием тонких восстановленных миелиновых оболочек, что объясняется активностью сохранившихся олигодендроцитов [7]. Процесс ремиелинизации происходит очень медленно, и его скорость уменьшается по мере увеличения продолжительности заболевания. По периферии патологических очагов выявляются аномально ремиелинизированные волокна, что свидетельствует об ограниченном восстановительном потенциале ЦНС. В настоящее время проводится много исследований, посвященных поиску стимуляторов ремиелинизации [8–11].

РС занимает второе место в структуре всей органической патологии ЦНС. В мире зарегистрировано более 3 млн человек с данным диагнозом [7]. По данным атласа «Multiple Sclerosis International Federation», в настоящее время наблюдается увеличение численности пациентов с данной патологией. Так, в 2008 г. диагноз РС был поставлен в 30 случаях на 100 тыс. населения, а через 5 лет этот показатель возрос на 5% и составил 33 случая; данная тенденция сохраняется до сих пор [12]. Это связывают как с улучшением методов ранней диагностики данного заболевания, применением новых нейровизуализационных методов исследования, так и с реальным повышением числа пациентов. Наиболее часто РС встречается в США (около 450 тыс. больных), в России от 150–160 до 200 тыс. человек страдают от РС [13]. Выявлена географическая зависимость в частоте встречаемости данной патологии – распространенность возрастает по мере удаления от экватора. При этом заболеванию более подвержены лица европеоидной расы. Установлено, что женщины болеют чаще, чем мужчины, около 2/3 всех пациентов с РС составляют молодые женщины фертильного возраста. Средний возраст манифестации заболевания составляет 30 лет, у лиц женского пола – на 2 года меньше. Однако в настоящее время выявлена тенденция к увеличению РС у детей [3]. По статистическим данным Минздрава России, распространенность данной патологии в период с 2012 по 2014 г. выросла на 75% среди детей до 14 лет. Число новых зарегистрированных случаев РС среди детей увеличилось на 34% [3, 14]. До пубертатного периода частота возникновения у мальчиков и девочек примерно одинаковая, затем РС наблюдается в 1,5–2 раза чаще у девочек [14]. В случае отсутствия активного лечения РС приводит к тяжелой инвалидизации пациентов и занимает третье место среди неврологических патологий, приводящих к полной нетрудоспособности лиц репродуктивного возраста, уступая травмам и ревматическим заболеваниям [3, 7, 15].

Причины возникновения РС долгое время оставались неясными. Было выдвинуто множество теорий развития заболевания: сосудистая, вирусная, генетическая, гормональная и др. [15, 16]. На современном этапе установлено, что РС развивается под влиянием факторов окружающей среды, при наличии генетической предрасположенности у пациента и воздействия эпигенетических факторов [17]. В рамках мультифакториальной теории РС все компоненты рассматриваются как одинаково равноценные, так как отсутствуют данные о преобладающей роли одного из них. Выявлено более 200 локусов мутаций, которые связаны с возникновением РС. Данное заболевание ассоциировано с мутациями в генах главного комплекса гистосовместимости, что характерно для аутоиммунных заболеваний. Также у пациентов обнаружены мутации в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов нейронов, их рост и дифференцировку, апоптоз, аксональный транспорт.

В исследованиях канадских ученых установлена роль гена NR1H3 в возникновении заболевания. Точечная мутация в нем связана с 70% вероятностью развития РС и приводит к нарушению синтеза белка LXRA, ответственного за поддержание липидного гомеостаза, регуляцию иммунного ответа и воспалительных реакций [18]. Также этот белок имеет протективную активность по отношению к миелину и обеспечивает репаративные процессы в случае повреждения аксональных оболочек. Мутация гена NR1H3 была выявлена с частотой 1 случай на 1 тыс. больных и была ассоциирована с быстропрогрессирующим течением заболевания [18]. Обнаружены наследственные формы заболевания – риск развития РС по данным различных наблюдений увеличивается в 15–50 раз при наличии родственников, страдающих этим же заболеванием, а также его возникновение зависит от степени родства. Большинство исследований свидетельствует о том, что наследственный вариант РС протекает более мягко и медленнее прогрессирует [19, 20]. Несмотря на то, что мутации генов, ответственных за развитие РС, не передаются по наследству, возможно наследование генетической предрасположенности. Так, при сопоставлении данных близнецовых пар было выявлено, что вероятность развития данного заболевания у монозиготных близнецов составляет 30%, а у гетерозиготных – 4%. Фактором риска возникновения РС являются частые инфекционные заболевания, воздействие токсинов (угарный газ, мышьяк, тяжелые металлы), психоэмоциональный стресс, избыточное потребление животных жиров и белков, курение, недостаток витаминов B₁₂ и D (недостаток последнего оказывает супрессивное воздействие на Th1-клетки, способные повреждать миелиновую оболочку) [17, 21]. Способствуют манифестации заболевания вирус кори, Эпштейна–Барр, аденовирусы, стафилококки, стрептококки, микоплазмы и другие возбудители, которые разрушают клетки глии, вызывая иммунологический ответ на продукты распада миелина и на вирусные частицы [16].

В основе патогенеза РС лежат три процесса: аутоиммунное воспаление, нейродегенерация и демиелинизация. Для запуска аутоиммунного процесса необходимы наличие конституционально-генетической предрасположенности и неполноценный иммунный ответ на действие повреждающего агента, проникающего через гематоэнцефалический барьер [1]. Встраиваясь в олигодендроциты, агент вызывает активацию T- и B-клеточного звена иммунитета, которые, в свою очередь, оказывают стимулирующее воздействие на аутореактивные T-лимфоциты, что приводит к дезинтеграции миелина и извращению синтеза нуклеиновых кислот [6]. Повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и молекулы адгезии, хемокины и цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , лимфокины), вырабатываемые в процессе аутоиммунных реакций. Вторично усиленный доступ к паренхиме ЦНС обеспечивает миграцию моноцитов, а также активацию микроглии, которые продуцируют провоспалительные цитокины, тем самым вызывая хронизацию аутоиммунно-воспалительного процесса [4, 19].

Долгое время врачи были уверены, что беременность и роды у пациенток оказывают отрицательное влияние на течение основного заболевания, провоцируя манифестацию РС или ухудшая его течение. Считалось, что данной группе женщин необходимо проводить искусственное прерывание беременности [22]. Последующие наблюдения привели к выводу, что у 3 из 4 женщин при проведении аборт наступала экзацербация, что объясняется дополнительной физической и нервно-психической нагрузкой на организм беременной [23, 24]. На сегодняшний день установлено благоприятное воздействие беременности на течение РС [25]. Возникновение альтернативного взгляда на проблему беременности при данном заболевании связано с различным его поведением на протяжении достаточно длительного периода гестации у человека. По данным статистики, в большинстве случаев экзацербации наблюдаются в послеродовом периоде (до 6 мес) и при проведении аборт или гистерэктомии, составляя от 10 до 75% случаев, по дан-

ным разных исследований; при этом 30% приходится на первые 3 мес послеродового периода [26–28]. В период гестации обострения встречаются в 0,16–25% случаев. Таким образом, в среднем частота обострений снижается в 2–3 раза к концу беременности [23, 24, 26]. Более частое проявление экзacerbаций связано с эмоциональной и физической нагрузкой на организм женщины, гормональным сдвигом, а также с прекращением физиологической иммунносупрессии у беременной за счет выработки плацентой и плодом специфических белков беременности, угнетающих активность иммунокомпетентных клеток [28]. В период беременности увеличиваются количество и активность Т-супрессоров [29]. Также повышается функциональная активность коры надпочечников, продуцирующей глюкокортикоиды (ГКС), и увеличивается выработка аденокортикотропного гормона, что оказывает иммунодепрессивное воздействие и препятствует развитию обострений [23]. В период беременности наблюдается повышение содержания в крови эстрогенов, прогестерона и пролактина, которые увеличиваются по мере срока гестации и оказывают нейротрофическое действие, а также иммунодепрессивное влияние на клетки микроглии за счет блокировки каскада провоспалительных цитокинов и перекисного окисления липидов [30]. После родов защитное действие данных механизмов ослабевает и возрастает риск возникновения экзacerbаций.

Вопрос о лечении пациенток с РС в период гестации до конца не решен. Рекомендуется избегать применения лекарственных средств, если это возможно, так как препараты аденокортикотропного гормона и ГКС оказывают тератогенное воздействие и приводят к возникновению нарушений функции надпочечников вплоть до их атрофии у плода [27, 31]. Метилпреднизолон является препаратом выбора, так как он метаболизируется до прохождения через плацентарный барьер. Возможно его использование во II–III триместре при развитии тяжелых осложнений, при этом предпочтение отдается пульс-терапии, что связано с ее высокой эффективностью и меньшим количеством нежелательных эффектов [22]. Альтернативой терапии ГКС являются высокодозные иммуноглобулины [32]. В литературе описаны случаи использования плазмафереза и ГКС в период беременности в случае развития тяжелых обострений, угрожающих состоянию матери и плода, с последующим рождением здоровых детей [24, 28].

Женщины с РС должны быть проинформированы о необходимости проведения прегравидарной подготовки, что позволит снизить риски во время и после беременности [33]. Применение препаратов, изменяющих течение РС, строго противопоказано в период гестации и кормления грудью, по рекомендациям Американского национального сообщества рассеянного склероза, их необходимо отменить за один менструальный цикл до зачатия или за 2 мес в зависимости от препарата [34–37]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о благоприятном течении беременности на фоне приема препаратов, изменяющих течение РС [38]. При этом в случае приема данной группы препаратов до конца I триместра беременности риск возникновения обострений был значительно ниже, что приводит к выводу о необходимости исследования влияния данной группы лекарственных средств на мать и плод [39]. Также длительный прием иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов до наступления беременности рекомендован всем женщинам в целях снижения числа экзacerbаций [36]. При терапии цитостатиками беременность должна быть запланирована не ранее чем через 6 мес после их отмены. Возобновление лечения препаратами, изменяющими течение РС, рекомендовано в ранние сроки – через 3–6 мес после родов с обязательным полным переводом на искусственное вскармливание [22]. В целом решение вопроса о планировании семьи необходимо проводить с учетом индивидуальных особенностей пациентки и степени тяжести заболевания. Перспективным средством контрацепции для данной группы остаются комбинированные оральные контрацептивы, которые не только стабилизируют мен-

струальный цикл, но и оказывают положительное нейропротективное действие, по данным современных исследований [40, 41]. Однако их прием ассоциирован с увеличением риска тромбообразования в глубоких венах, что необходимо учитывать у женщин с РС, так как данное заболевание приводит к инвалидизации пациенток [42]. Также не доказано их влияние на частоту возникновения рецидивов РС [41].

Таким образом, по данным наблюдений выявлена обратная зависимость количества родов и степени прогрессирования заболевания у пациенток, при этом у рожавших женщин РС протекает более мягко и медленнее прогрессирует [30]. У пациенток с РС, которые не были беременны, риск перехода в стадию вторичного прогрессирования более чем в 3 раза выше по сравнению с рожавшими женщинами [43]. Доношенная беременность позволяет увеличить в 1,5 раза временной интервал по достижении 6 баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS). Однако вопрос о влиянии РС на течение беременности до конца не изучен. По данным одних исследований, РС не оказывает существенного влияния на течение беременности и родов, по другим – увеличивается частота преждевременных родов, плацентарной недостаточности и оперативного родоразрешения [26, 44, 45]. Из всего изложенного можно сделать вывод, что вопрос о тактике ведения пациенток с РС в период беременности, родов и послеродовом периоде должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, что позволит избежать тяжелых осложнений и сохранить здоровье матери и ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Евзиков Г.Ю. *Нервные болезни. Учебник. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.* [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Evzikov G.Yu. *Nervous Diseases. A Textbook. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian).*]
2. Морозова С.Н., Брюхов В.В., Трифонова О.В. и др. Поражение спинного мозга у пациентов с рассеянным склерозом после обострения по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016; 116 (2): 21–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26> [Morozova S.N., Bryukhov V.V., Trifonova O.V. et al. A DTI study of the spinal cord lesion in patients with multiple sclerosis during the follow-up after relapse. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2016; 116 (2): 21–6. [https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26 \(in Russian\).](https://doi.org/10.17116/jnevro20161162221-26)]
3. Прожерина Ю. Рассеянный склероз: история, диагностика, лечение. *Ремедиум.* 2016; 8 (7): 21–5. [Prozherina Yu. *Multiple sclerosis: history, diagnosis, treatment. Remedium.* 2016; 8 (7): 21–5 (in Russian).]
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier Publ* 2014; p. 1473–5.
5. Malik O, Donnelly A, Barnett M. *Fast Facts Multiple Sclerosis. Health Press Ltd Publ.* 2014; 136.
6. Fourcade J, Sun Z, Kudela P et al. Human tumor antigen-specific helper and regulatory T-cells share common epitope specificity but exhibit distinct T-cell repertoire. *J Immunology* 2010; 184 (12): 6709–18. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903612>
7. Gelfand JM. *Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handbook Clin Neurol* 2014; 122: 269–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X>
8. Mullin AP, Cui Ch, Wang Yu et al. rHlgM22 enhances remyelination in the brain of the cuprizone mouse model of demyelination. *Neurobiol Dis* 2017; 105: 142–55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.05.015>
9. Plemel JR, Liu WQ, Yong WV. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery* 2017; 16: 617–34. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.115>

10. Губарев Ю.Д., Яценко Е.А., Чефранова Ж.Ю. Клиническая эффективность препарата «Азилект» в терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Научный результат*. 2015; 1 (4): 5–12. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-5-12>
- [Gubarev Yu.D., Yatsenko E.A., Chefranova Zh.Yu. Clinical efficiency of Azilekt in the therapy of primary progressing multiple sclerosis. *Nauchnyi rezul'tat*. 2015; 1 (4): 5–12. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-5-12> (in Russian).]
11. Alamouti MA, Bakhtiyari M, Moradi F et al. Remyelination of the corpus callosum by olfactory ensheathing cell in an experimental model of multiple sclerosis. *Acta Medica Iranica* 2015; 53 (9): 533–9.
12. Atlas of multiple sclerosis 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Атлас редких болезней. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. М.: ПедиатрЪ, 2013; с. 304. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Atlas of rare diseases. FSBI "Scientific Center for Children's Health" RAMS. Moscow: PEDIATR", 2013; p. 304 (in Russian).]
14. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013; 80 (6): 548–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a7af5f>
15. Чжу М.Б. Коморбидность при рассеянном склерозе. Молодой ученый. 2018; 44: 225–7. [Chzhu M.B. Multiple Sclerosis Comorbidity. *Molodoi uchenyi*. 2018; 44: 225–7 (in Russian).]
16. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12> [Shirinskii V.S., Shirinskii I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sib. med. zhurn.* 2014; 29 (1): 7–12. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12> (in Russian).]
17. O'Gorman C, Bukhari W, Todd A et al. Smoking increases the risk of multiple sclerosis in Queensland, Australia. *J Clin Neurosci* 2014; 21 (10): 1730–3. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.01.009>
18. Wang Z, Sadovnick AD, Traboulsee AL et al. Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. *Neuron* 2016; 92 (2): 555. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.028>
19. Ghasemi N, Razavi Sh, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal* 2017; 19 (1): 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
20. Коробко Д.С., Малкова Н.А., Соколова Е.А., Филипенко М.Л. Фенотип и генотип семейного рассеянного склероза. Медицина и образование в Сибири. 2012; 6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=853 [Korobko D.S., Malkova N.A., Sokolova E.A., Filipenko M.L. Phenotype and genotype of familial multiple sclerosis Icbgh. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2012; 6 (in Russian).]
21. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2014; 20 (6): 726–32. <https://doi.org/10.1177/1352458513509508>
22. Bilbao MM, Durána SB, Llonaa JB, Rodriguez-Antiguedad A. Multiple sclerosis: pregnancy and women's health issues. *Neurologia* 2019; 34 (4): 259–69. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.06.014>
23. Шарова И.В., Куташов В.А. Рассеянный склероз, беременность и роды. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Международной научной конференции. М.: Буки-Веди, 2016; с. 57–60. [Sharova I.V., Kutashov V.A. Multiple sclerosis, pregnancy and childbirth. *Medicine: today's challenges: proceedings of the III International Scientific Conference*. Moscow: Buki-Vedi, 2016; p. 57–60 (in Russian).]
24. Тихоновская О.А., Кочеткова А.Ю., Алифирова В.М. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5): 26–31. [Tikhonovskaya O.A., Kochetkova A.Yu., Alifirova V.M. The features of reproductive health in women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (5): 26–31 (in Russian).]
25. McCombe PA. The Short and Long-Term Effects of Pregnancy on Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Clin Med* 2018; 7 (12): 494. <https://doi.org/10.3390/jcm7120494>
26. Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2015; 39: 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89> [Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A. Analysis of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in women with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015; 39: 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89> (in Russian).]
27. Шмидт Т.Е. Ранняя диагностика рассеянного склероза. *Рус. мед. журн. Неврология*. 2010; 18 (5): 224. [Shmidt T.E. Early diagnosis of multiple sclerosis. *Rus. med. zhurn. Nevrologiya*. 2010; 18 (5): 224 (in Russian).]
28. Карнаух В.Н., Барабаш И.А. Является ли беременность фактором риска рассеянного склероза? Влияние на прогноз. Дальневосточный мед. журн. 2010; 1: 131–4. [Karnaukh V.N., Barabash I.A. Is pregnancy a risk factor of multiple sclerosis? Its influence on the prognosis of the disease. *Dal'nevostochnyi med. zhurn.* 2010; 1: 131–4 (in Russian).]
29. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Radzinskii V.E., Fuks A.M. Gynecology. A textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
30. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2016. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: a guideline. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian).]
31. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G et al. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology* 2018; 91 (17): e1559–e1569. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006384>
32. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29 (1): 71–81. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x>
33. Alwan S, Yee I, Dybalski M et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis J* 2013; 19: 351–8. <https://doi.org/10.1177/1352458512452920>
34. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Cur Med Res Opin* 2014; 30 (4): 613–27. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.863755>
35. Спири Н.Н., Касаткин Д.С., Степанов И.О. и др. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (8): 27–33. [Spirin N.N., Kasatkin D.S., Stepanov I.O. et al. Side-effects of the treatment with disease modifying drugs in patients with multiple sclerosis: an analysis of register data in the Yaroslavl region. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 112 (8): 27–33 (in Russian).]
36. Lu E, Wang BW, Guimond C et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2013; 13 (3): 251–60. <https://doi.org/10.1586/ern.13.12>
37. Prosperini L, Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Ther Clinical Risk Management* 2016; 12: 339–50. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S85099>
38. Tavazzi E, Rovaris M, Mantia LL. Drug therapy for multiple sclerosis. *Canadian Med Assoc J* 2014; 186 (11): 833–40. <https://doi.org/10.1503/cmaj.130727>
39. Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2013; 19: 835–43. <https://doi.org/10.1177/1352458512471880>
40. Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC et al. Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 317 (1–2): 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.033>
41. Gava G, Bartolomei I, Costantino A et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril* 2014; 102 (1): 116–22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.054>
42. Кочеткова А.Ю., Тихоновская О.А., Алифирова В.М. Влияние комбинированных оральных контрацептивов на течение рассеянного склероза. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22818> [Kochetkova A.Yu., Tikhonovskaya O.A., Alifirova V.M. The effect of combined oral contraceptives on the course of multiple sclerosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22818> (in Russian).]

43. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (10): 52–6. [Popova E.V., Kukul' T.M., Muravin A.I. et al. Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (10): 52–6 (in Russian).]
44. Finkelsztejn A, Brooks JBB, Paschoal FM, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A system-

- atic review and metaanalysis of the literature. BJOG 2011; 118 (7): 790–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>
45. Муравин А.И., Бойко А.Н., Попова Е.В., Мурашко А.В. Влияние беременности на течение рассеянного склероза. Мед. совет. 2015; 7: 23–7. [Muravin A.I., Boiko A.N., Popova E.V., Murashko A.V. Effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Med. sovet. 2015; 7: 23–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Купина Анастасия Дмитриевна – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

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

Anastasia D. Kupina – Clinical Resident, Rostov State Medical University. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Ятрогенный химеризм у пациентки с анемией Фанкони и задержкой полового развития

З.Х. Кумыикова, И.А. Киселева, З.К. Батырова, О.А. Буяновская

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

✉ zai-kumyikova@yandex.ru

Аннотация

Представлен клинический случай задержки полового развития у 13-летней девочки с анемией Фанкони, направленной в отделение гинекологии детей и подростков ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова» для удаления половых желез в связи с обнаружением при обследовании по месту жительства Y-хромосомы в кариотипе. Персонализированный мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с анемией Фанкони и наличием Y-хромосомы в кариотипе на фоне задержки полового развития позволил выявить ятрогенный химеризм и избежать необоснованной кастрации 13-летней девочки.

Ключевые слова: задержка полового развития, анемия Фанкони, ятрогенный химеризм.

Для цитирования: Кумыикова З.Х., Киселева И.А., Батырова З.К., Буяновская О.А. Ятрогенный химеризм у пациентки с анемией Фанкони и задержкой полового развития. Гинекология. 2020; 22 (2): 35–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200108

Clinical Case

Iatrogenic chimerism in a patient with Fanconi anemia and delayed puberty

Zaira Kh. Kumyikova, Irina A. Kiseleva, Zalina K. Batyrova, Olga A. Buyanovskaya

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

✉ zai-kumyikova@yandex.ru

Abstract

The article presents a clinical case of delayed puberty in a 13-year-old girl with Fanconi anemia who was sent to the Department of gynecology of children and adolescents for removal of the sexual glands due to the detection of a Y-chromosome in the karyotype at the place of residence. A personalized multidisciplinary approach to the management of a patient with Fanconi anemia with the presence of the Y-chromosome in the karyotype against the background of delayed puberty allowed to identify iatrogenic chimerism and avoid unjustified castration.

Key words: delayed puberty, Fanconi anemia, iatrogenic chimerism.

For citation: Kumyikova Z.Kh., Kiseleva I.A., Batyrova Z.K., Buyanovskaya O.A. Iatrogenic chimerism in a patient with Fanconi anemia and delayed puberty. Gynecology. 2020; 22 (2): 35–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200108

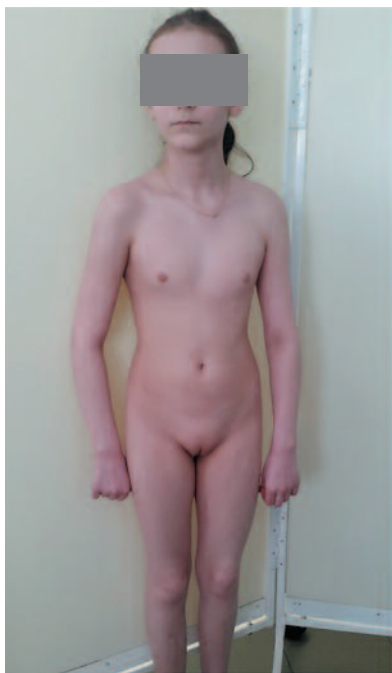
Актуальность

Задержка полового развития (ЗПР) наблюдается при различных состояниях, включая нарушения формирования пола, при котором имеет место несоответствие женского фенотипа пациентки имеющемуся у нее мужскому кариотипу. Наиболее опасным осложнением поздней диагностики нарушения формирования пола и отсроченного оперативного лечения является малигнизация половых желез (почти в 50% случаев), находящихся в брюшной полости (гонадобластомы, дисгерминомы, Сертоли–Лейдиговые опухоли). В связи со сказанным при обнаружении в крови пациентки с женским фенотипом Y-хромосомы перед назначением заместительной гормональной терапии показана билатеральная гонадэктомия. ЗПР также присуща пациентам с анемией Фанкони – АФ (у 3% девочек и 37% мальчиков).

АФ – наследственное, этнически закрепленное заболевание, обусловленное генетическим дефектом группы белков, отвечающих за репарацию молекул ДНК. Нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки (DNA interstrand crosslink), которые препятствуют работе репликационной вилки. Наличие данного генетического дефекта приводит к повышенной ломкости хромосом, в результате чего у пациентов с возрастом развиваются панцитопения, апластическая анемия и запускаются неопластические процессы [1]. Эти мутации являются этнически закрепленными, в основе их распространения лежит «эффект основателя» – потеря генетической вариативности в результате формирования популяции небольшим числом предков.

Первые случаи АФ доложены Гвидо Фанкони – швейцарским педиатром, который в 1927 г. описал трех братьев с низкорослостью, физическими аномалиями и анемией. Цитопения, вызванная недостаточностью костного мозга, – наиболее распространенное проявление АФ. Гематологическая манифестация включает апластическую анемию, миелодиспластический синдром и лейкомию. Фенотип у пациенток с АФ существенно различается и может включать поражение множества систем организма. У 79% пациентов выявляется по крайней мере одна аномалия развития. Классические врожденные аномалии включают описанные в VACTERL-H-ассоциации (позвоночника – Vertebral, анальной области – Anal, сердечные – Cardiac, трахеоэзофагеальный свищ – Tracheo-esophageal fistula, атрезия пищевода – Esophageal atresia, почечные – Renal, верхних конечностей – upper Limb и гидроцефалия – Hydrocephalus). От 5 до 30% пациенток с АФ соответствуют критериям VACTERL-H и имеют по крайней мере 3 из 8 характерных признаков. Другие аномалии, характерные для АФ, не входящие в VACTERL-H, недавно сгруппированы в симптомокомплекс PHENOS (пигментация кожи – skin Pigmentation, микроцефалия – small Head, маленькие глаза – small Eyes, патология нервной системы – Nervous system, органа слуха – Otology, низкорослость – Short stature) [2]. По крайней мере 4 из 6 признаков PHENOS достаточно часто встречаются у пациентов с АФ, которые также имеют аномалии, входящие в VACTERL-H-ассоциации. Признаки VACTERL-H-ассоциации ($\geq 3/8$) имеют место у 12%, PHENOS ($\geq 4/6$) – у 9% пациентов и их сочетание – в 4% случаев. Большинство пациентов имеют низкорослость (43%), аномалии верхних конечностей (40%), пигментацию кожи по типу кофейных пятен (37%), пороки раз-

Рис. 1. Внешний вид пациентки при поступлении в стационар.
Fig. 1. The patient's general appearance at the moment of admission to the hospital.



вития почек (27%) и микроцефалию (27%). Остальные аномалии представлены менее чем у 20% пациентов; 4% лиц имеют низкорослость в виде изолированного синдрома, и 21% не имеют аномалий развития [1].

У пациентов с АФ отмечен чрезвычайно высокий риск развития онкологических заболеваний в молодом возрасте, наиболее частыми из которых являются острый миелоидный лейкоз и плоскоклеточная карцинома головы, шеи, женских половых органов [2, 3].

Патогенетические варианты по крайней мере 22 генов идентифицированы у пациентов с АФ [4]. Все они ауто-сомно-рецессивные, за исключением FANCB, который является X-сцепленным, и FANCR – ауто-сомно-доминантный.

Дебют заболевания наблюдается в возрасте 6–7 лет, как правило, после респираторно-вирусных заболеваний, профилактических прививок, перенесенных гепатитов. Прогноз заболевания без лечения неблагоприятный, средний срок жизни пациентов не превышает 40 лет.

Единственным действенным методом восстановления кроветворения считается трансплантация донорского костного мозга. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) считается потенциально излечивающим методом при различных гематологических заболеваниях. При трансплантации костного мозга учитывается только степень совместимости по генам HLA-системы между донором и реципиентом. При этом совместимость донора и реципиента по антигенам ABO, резус-фактору и полу не является обязательной. Собственное кроветворение больного (клетки костного мозга) уничтожают специальными препаратами или облучением, и на их место вводят донорские кроветворные клетки. Происходит установление донорского кроветворения, и пациент превращается в «химеру» с тканевым мозаицизмом, у которого пересаженные клетки работают вместо хозяйских.

Термин «химера» происходит из древнегреческой мифологии, где обозначает чудовище с головой и шеей льва, туловищем козы и хвостом дракона, порождение Тифона и Ехидны. В медицине понятие химеризма используется для характеристики организма, содержащего клеточные популяции другого индивидуума того же или другого вида [5]. Спонтанный химеризм возникает у dizygotic близнецов вследствие обмена гемопоэтическими клетками в эмбриональный период [6]. В 1956 г. К. Фордом и соавт. термин «хи-

Рис. 2. Внешний вид пациентки спустя 1 и 2 мес после выписки из стационара (пубертатный спурт).
Fig. 2. The patient's general appearance in 1 and 2 months after discharge from the hospital (pubertal spurt).



мера» впервые использован в трансплантологии при описании мышей, которым после облучения введены гемопоэтические клетки другого животного. Термин «смешанный химеризм» (СХ) используется для описания ситуаций после аллоТГСК, когда обнаруживаются клетки реципиента и донора одновременно. СХ впервые описан у человека в 1972 г. по результатам цитогенетического исследования у больных острыми лейкозами. Развитие донорского химеризма является важным прогностическим показателем, позволяющим оценить эффективность проведенной аллоТГСК и адекватно планировать дальнейшее лечение пациентов в посттрансплантационный период [7]. Стабильный длительный полный химеризм и отсутствие изменений кариотипа, которые зафиксированы в начале заболевания, коррелируют с полной гематологической ремиссией. СХ обычно сочетается с рецидивом заболевания или недостаточностью трансплантата.

В последние годы разработано множество методов для изучения химеризма у больных после аллоТГСК. Одним из первых методов, используемых для верификации химеризма после аллоТГСК, был цитогенетический. Однако он не обладает достаточной чувствительностью и может быть использован только в тех ситуациях, когда между донором и реципиентом есть различия по полу или другие индивидуальные особенности хромосом. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) имеет ряд преимуществ перед стандартной цитогенетикой, поскольку нет необходимости в культивировании клеток. Однако оба этих метода могут применяться для определения химеризма только в тех ситуациях, когда донор и реципиент разного пола. Для этих целей может быть использован также высокочувствительный метод определения химеризма по Y-хромосоме, основанный на количественной полимеразной цепной реакции.

Клиническое наблюдение

Приводится клиническое наблюдение девочки 13 лет, направленной в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для удаления половых желез в связи с обнаружением Y-хромосомы в кариотипе при обследовании по месту жительства. Перед публикацией данного клинического случая получено информированное согласие законного представителя (матери) пациентки.

При обследовании пациентки по месту жительства по поводу отсутствия полового развития и менструаций, низкого роста и задержки физического развития обнаружены карио-

тип 46,XY, гипоплазия матки и половых желез, тип строения которых определить не удалось как по данным эхографического, так и по данным магнитно-резонансного исследований. Направлена в ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова» с диагнозом «нарушение формирования пола» для оперативного лечения в объеме билатеральной гонадактомии.

Из семейного анамнеза обращало на себя внимание то, что родители пациентки принадлежали к узкой этнической группе и имели общих родственников. Первая беременность у матери закончилась индуцированными преждевременными родами на 32-й неделе гестации в связи с пороками развития плода, несовместимыми с жизнью (гипоплазия костей черепа). Вторая беременность завершилась рождением здорового мальчика. Наблюдаемая пациентка рождена от 3-й беременности и родов, протекавших без особенностей.

В возрасте 5 лет девочка перенесла оперативное вмешательство по поводу дивертикула мочеочника, после чего у нее развилась склонность к кровоизлияниям на коже. В 6 лет после массивного носового кровотечения детально обследована, диагностирована АФ. В возрасте 7 лет ребенку произведена аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-совместимого неродственного донора мужского пола из международного регистра.

При физикальном осмотре в отделении обращали на себя внимание признаки задержки как полового, так и физического развития ребенка. Девочка низкого роста, субтильного телосложения: масса тела – 30 кг, рост – 136 см (рис. 1).

В крови определялся повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (23,9 МЕ/л) на фоне относительной гипостроении (105 пмоль/л), биологический возраст отставал от календарного лишь на 2 года. При жидкостной вагиноскопии установлено наличие длинного узкого влагалища протяженностью около 10 см с тонкой гипостроенной слизистой и шейки матки маленького размера. Эхографически матка гипопластична, левый яичник в виде тяжа с анэхогенным включением, правый не визуализируется. Магнитно-резонансная томография органов малого таза выявила МР-картину гипоплазии матки, в связи с плохой визуализацией достоверно оценить строение гонад не представлялось возможным.

Принимая во внимание отсутствие четких клинических данных, свидетельствующих о первичном гонадальном дисгенезе, при имеющемся у пациентки мужском кариотипе, а также анамнез пациентки, основной диагностический акцент сделан на генетические методы обследования. Для определения дальнейшей тактики ведения – удаления половых желез или консервативного лечения – назначено генетическое консультирование с целью уточнения истинного, тканевого кариотипа пациентки и принадлежности Y-хромосомы: донорская или принадлежащая непосредственно пациентке.

Последнее выявило тканевый мозаицизм. Кариотип по

лимфоцитам периферической крови 46,XY, в то время как FISH в 100 клетках буккального эпителия обнаружил по 2 сигнала, соответствующих X-хромосоме, что подтвердило истинный кариотип девочки – 46,XX.

В течение месяца пациентке проводилась неспецифическая общеукрепляющая терапия. При контрольном осмотре спустя месяц после выписки из стационара у девочки отмечен пубертатный спурт: увеличение массо-ростовых показателей (масса тела – 31 кг, рост – 141 см), старт развития вторичных половых признаков (рост молочных желез, появление полового оволосения), подтвержденный данными ультразвукового исследования (железистая ткань в виде зачатков стромы в позадиареолярной области размером справа – 7×4 мм и слева – 8×4 мм, размер матки – 46×10×20 мм, объем половых желез – по 0,5 см³); рис. 2. Спустя еще 1 мес по данным динамического ультразвукового исследования отмечено дальнейшее развитие молочных желез и органов малого таза: структура молочных желез представлена железистой тканью размером 40×11 мм с обеих сторон, размер матки – 49×12×22 мм, объем половых желез – по 1,5 см³, в их структуре визуализируются мелкие гипеохогенные включения – фолликулы. В последующем у девочки установился регулярный менструальный цикл.

Таким образом, персонифицированный мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с АФ и наличием Y-хромосомы в кариотипе на фоне ЗПР позволил установить правильный диагноз и избежать необоснованной кастрации 13-летней девочки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Literature/References

1. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ et al. Genotype/phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev* 2019; 37. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100589>
2. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24 (3): 101–22.
3. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018; 103 (1): 30–9.
4. Rodriguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol* 2017; 27 (18): R986–r8.
5. McCann S, Lawler M. Mixed chimerism; detection and significance following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 91–4.
6. Tippet P. Blood group chimeras: A review. *Vox Sang* 1983; 44: 333–59.
7. Bader P, Niethammer D, Willasch A et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (2): 107–19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кумыикова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumyikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

Киселева Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ikiseleva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-090X>

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

Буяновская Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической генетики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_buyanovskaya@oparina4.ru

Zaira Kh. Kumyikova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumyikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

Irina A. Kiseleva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ikiseleva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-090X>

Zalina K. Batyrova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

Olga A. Buyanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o_buyanovskaya@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Клиническое наблюдение: дивертикул уретры с кальцинатами у женщины в перименопаузе

В.Д. Чупрынин[✉], А.А. Горпенко, Н.В. Зайцев, А.В. Асатурова, Н.А. Буралкина
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]v_chuprynin@oparina4.ru

Аннотация

Дивертикул уретры у женщин – редкая патология, частота которой в популяции варьирует от 0,02 до 6,00%. Образование камней внутри дивертикулов встречается еще реже. Распространенными причинами возникновения дивертикула являются частая катетеризация, родовая травма, инфекции. Клинически заболевание проявляется болезненным мочеиспусканием, болями при половом акте, недержанием мочи, дискомфортом во влагалище. Наиболее информативными методами диагностики являются восходящая уретроцистография и цистourethroscopia. В статье представлен клинический случай дивертикула уретры у женщины, обратившейся с жалобами на дискомфорт во влагалище, боль при половом акте, выделение «коричневых камней» из влагалища, которой было проведено хирургическое иссечение дивертикула с последующей пластикой уретры.

Ключевые слова: дивертикул уретры, камни в дивертикуле уретры, клинический случай.

Для цитирования: Чупрынин В.Д., Горпенко А.А., Зайцев Н.В. и др. Клиническое наблюдение: дивертикул уретры с кальцинатами у женщины в перименопаузе. Гинекология. 2020; 22 (2): 38–40. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190753

Clinical Case

Case study: urethral diverticulum with calcifications in a premenopausal woman

Vladimir D. Chuprinin[✉], Anton A. Gorpenko, Nikon V. Zaitsev, Aleksandra V. Asaturova, Natalia A. Buralkina
 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]v_chuprynin@oparina4.ru

Abstract

Female urethral diverticulum is a fairly rare pathology, the frequency of which ranges from 0.02 to 6.00% of women worldwide. The stones inside urethra diverticulum even more rare. The most common reasons of urethral diverticula are frequent bladder catheterizations, labour trauma, infections. Clinically it may present with the dysuria, dyspareunia, dribble, urinary incontinence, vaginal discomfort. Voiding cystourethrography and cystourethroscopy are the most accurate methods of diagnosis for urethral diverticula. The presented article describes the clinical case in women with urethral diverticulum who complained on the vaginal discomfort, dyspareunia and presentation of “the brown stones” in vagina and underwent surgical excision of diverticulum with urethral reconstruction.

Key words: urethral diverticulum, diverticulum stones, clinical case.

For citation: Chuprinin V.D., Gorpenko A.A., Zaitsev N.V. et al. Case study: urethral diverticulum with calcifications in a premenopausal woman. Gynecology. 2020; 22 (2): 38–40. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.190753

Дивертикул уретры представляет собой мешковидное выпячивание стенки мочеиспускательного канала. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра дивертикул уретры кодируется как N36.1 – уретральный дивертикул. Распространенность среди женщин составляет 0,02–6,0% [1, 2], чаще встречается в возрасте от 20 до 60 лет и среди представителей негроидной расы [3]. Редко бывают врожденные формы заболевания, чаще – приобретенные (Н. Davis, R. Telinde, 1958). Причинами возникновения приобретенной формы дивертикула являются родовые травмы, частая и грубая катетеризация мочевого пузыря, абсцессы парауретральных желез, бужирование уретры, хламидийная и гонококковая инфекции (G. Hurt, 2000).

В клинической картине заболевания преобладают жалобы на частые обострения хронического цистита, болезненное и учащенное мочеиспускание, недержание мочи, примесь крови в моче [4]. Чаще всего данная патология протекает бессимптомно и диагностируется случайно во время обследования по поводу других заболеваний малого таза и мочевого пузыря.

Типичная локализация дивертикулов уретры как правило на 6 ч условного циферблата в положении на спине. Описаны случаи расположения дивертикулов от 4 до 8 ч (Н. Drutz, 1989). Как правило, дивертикулы заполняются мочой во время мочеиспускания, после чего постепенно опорожняются, вызывая подтекание мочи, что ошибочно принимается за симптомы недержания мочи [4]. В литературе имеются единичные случаи наблюдения образования камней в дивертикулах уретры [5].

Клинический случай

Пациентка Е. 49 лет обратилась в поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с жалобами на наличие шаровидного образования во влагалище, периодическое выделение «мелких коричневых камней из влагалища», дискомфорт при половом акте, которые беспокоили больную в течение 6 мес. Из анамнеза установлено, что пациентка впервые обратилась за медицинской помощью к урологу. После осмотра поставлен диагноз «опущение передней стенки влагалища, цистоцеле 3-й степени» и больная направлена к гинекологу. В анамнезе пациентка имела 4 беременности: 3 медицинских аборта, одни самостоятельные самопроизвольные роды. Родился мальчик массой тела 3600 г, ростом 52 см. При гинекологическом осмотре на передней стенке влагалища пальпировалось плотное бугристое образование около 4 см (рис. 1), в связи с чем была консультирована хирургом. Назначено дообследование.

По данным магнитно-резонансной томографии (июль 2019 г.) между уретрой и передней стенкой влагалища определяется образование жидкостной структуры с фрагментами низкой интенсивности сигнала, крупных размеров. Максимальный фрагмент полудунной формы. Заключение: лизированная гематома. Данные ультразвукового исследования (июль 2019 г.) показали практически аналогичные результаты: в левой части влагалища определяется образование с жидкостным компонентом и компонентом с повышенной акустической тенью (кальцинаты?) размерами 4,8×3,9×4,4 см. Заключение: образование влагалища неясного генез, нельзя исключить инородное тело.

Рис. 1. Пролабирование передней стенки влагалища, дивертикул уретры.
Fig. 1. Anterior vaginal wall prolapse, urethral diverticulum.



Рис. 2. Цистоуретроскопия: устье дивертикула уретры.
Fig. 2. Cystourethroscopy: the urethral diverticulum opening.

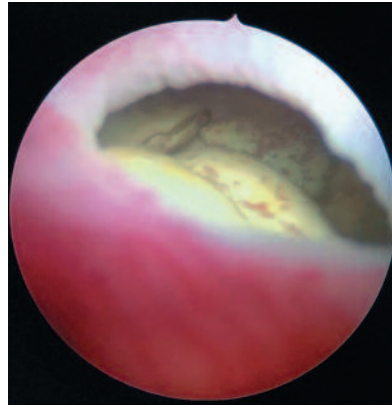
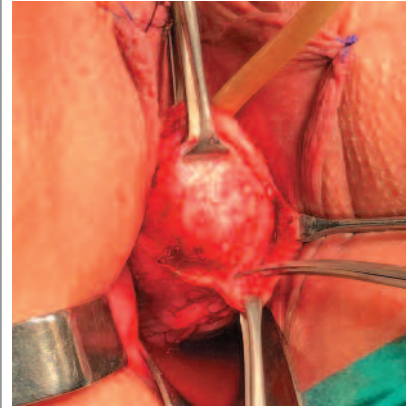


Рис. 3. Ход операции: иссечение дивертикула механическими ножницами.
Fig. 3. Surgery procedure: excision of the diverticulum with mechanical scissors.



В лабораторных показателях крови и моче (биохимическом, клиническом анализе крови и мочи) отклонений от референсных значений не отмечено.

Пациентка планово госпитализирована на оперативное лечение. Дифференциальный поиск проводился между диагнозами «киста влагалища» и «дивертикул уретры». В ходе операции при цистоуретроскопии слизистая мочевого пузыря была обычного цвета, сосудистый рисунок не выражен. Устья мочеточников располагались симметрично, из них ритмично поступает светлая моча. На расстоянии 2,5 см от устья уретры определяется дефект задней стенки мочеиспускательного канала диаметром около 8 мм, через который визуализируются мелкие желтые конкременты различной формы (рис. 2). В мочевой пузырь установлен катетер Фолея. Слизистая влагалища рассечена поперечным разрезом в 4 см от устья уретры. Тупо и остро дивертикул выделен до шейки (место перехода в стенку уретры); рис. 3. После иссечения дивертикула визуализируется катетер. Дефект уретры составил 10,0×5,0 мм. Стенка уретры ушита синтетической нитью Vicryl 4,0 в поперечном направлении 2-рядным швом, слизистая влагалища – продольным обвивным швом. Моча по катетеру светлая. При осмотре удаленного дивертикула его размеры составили 4,0×5,0 см (рис. 4). В полости – множественные конкременты различной формы и размеров (от 1 мм до 3 см); рис. 5.

По полученным данным гистологического исследования иссеченный дивертикул представляет собой фрагмент стенки уретры, покрытый многослойным плоским неороговевающим эпителием с внутриэпидермальным отеком и

формированием микрополостей (спонгиоз), очаговой воспалительной инфильтрацией в дерме (рис. 6). Морфологическая картина не противоречит клиническому диагнозу дивертикула уретры.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Катетер Фолея удален через 6 дней после проведенной операции. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Дивертикул уретры – редкая патология с еще более редким камнеобразованием в полости дивертикула. К образованию камней в дивертикулах приводят застой мочи, ее концентрация и выпадение кристаллов мочевой кислоты в осадок, формирование камней, что, в свою очередь, приводит к растяжению дивертикула, увеличению его размеров и образует порочный круг патогенеза данного заболевания. По последним данным, одной из причин возникновения дивертикулов является повышенный тонус сфинктера уретры, в результате которого повышается давление в мочеиспускательном канале, что способствует возникновению выпячиваний в стенке уретры. Как правило, в таких случаях образование дивертикулов происходит в среднем и проксимальных отделах уретры [6].

В диагностике заболевания определяющее значение имеют инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Наиболее информативными методами являются восходящая уретроцистогра-

Рис. 4. Макропрепарат: иссеченный дивертикул уретры.
Fig. 4. Macropreparation: the excised urethral diverticulum.

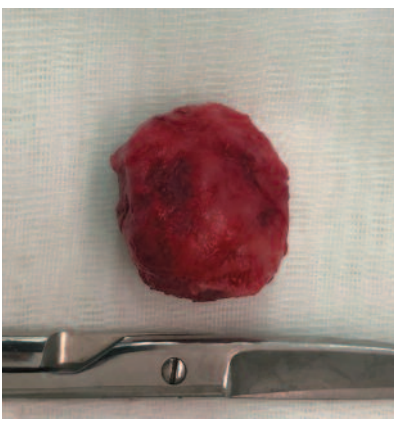


Рис. 5. Макропрепарат: камни в иссеченном дивертикуле уретры.
Fig. 5. Macropreparation: stones in the excised urethral diverticulum.

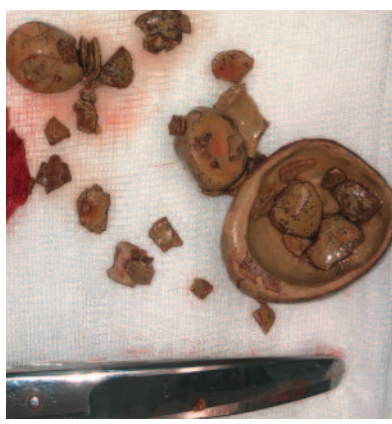
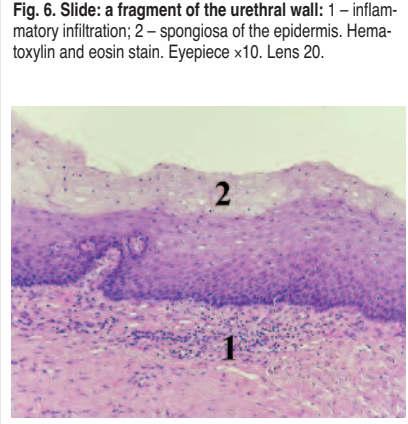


Рис. 6. Микропрепарат: фрагмент стенки уретры: 1 – воспалительная инфильтрация; 2 – спонгиоз эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр ×10. Объектив 20.
Fig. 6. Slide: a fragment of the urethral wall: 1 – inflammatory infiltration; 2 – spongiosa of the epidermis. Hematoxylin and eosin stain. Eyepiece ×10. Lens 20.



фия, при выполнении которой мочевого пузыря наполняется контрастным веществом с последующим опорожнением пузыря и визуализацией «затек» контрастного вещества в полость дивертикула и цистоуретроскопия, при которой с помощью цистоскопа осматривается полость мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в поисках устья дивертикула. Уретроцистография и цистоуретроскопия более точно оценивает расположение дивертикула и определяется тактика оптимального оперативного вмешательства. Дифференциальную диагностику следует проводить между цистоцеле, кистами влагалища и новообразованиями [4]. Целесообразным является хирургическое иссечение дивертикула с последующей пластикой уретры, что приводит к разрешению заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Горпенко Антон Александрович – аспирант, хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tohot@me.com

Зайцев Никон Владимирович – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

Асатурова Александра Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения патоморфологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

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

Литература/References

1. Anderson MJ. The incidence of diverticula in the female urethra. *J Urol* 1967; 98: 96–8.
2. El-Nasher SA et al. Incidence of female urethral diverticulum: a population-based analysis and literature review. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 73–9.
3. Pincus JB, Laudano M, Leegant A, Downing K. Female Urethral Diverticula: Diagnosis, Pathology, and Surgical Outcomes at an Academic, Urban Medical Center. *Urology* 2019; 128: 42–6. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.12.052
4. Greenwell TJ, Spilotros M. Urethral diverticula in women. *Nat Rev Urol* 2015; 12 (12): 671–80. DOI: 10.1038/nrurol.2015.230
5. Kimura S, Kawaguchi Y, Momozono K, Noguchi M. Female urethral diverticulum containing large calculi. *Urol Case Rep* 2018; 18: 14–5. DOI: 10.1016/j.eucr.2018.02.010
6. Mukhtar BMB, Solomon E, Naaseri S et al. Urethral diverticula in women are associated with increased urethra-sphincter complex volumes: A potential role for high-tone nonrelaxing sphincter in their etiology? *Neurourol Urodyn* 2019; 38 (7): 1859–65. DOI: 10.1002/nau.24080

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

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

Nikon V. Zaitsev – pathologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога

Ю.Б. Успенская¹, И.В. Кузнецова², А.А. Шептулин³

¹Клиника «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ», Москва, Россия;

²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉jusp@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются современные представления о патогенетических механизмах развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) у женщин, проиллюстрированные клиническими наблюдениями. Гендер-ассоциированными факторами риска ЖКБ являются беременность и роды, применение препаратов женских половых гормонов и синдром поликистозных яичников. Факторами, способствующими развитию ЖКБ у женщин, принимающих гормональные комбинированные оральные контрацептивы и менопаузальную гормональную терапию, являются наследственная предрасположенность, нарушения липидного и углеводного обмена, функциональные расстройства желчного пузыря. Пациенткам высокого риска развития ЖКБ рекомендуется проводить ультразвуковое исследование с целью контроля состояния желчного пузыря до начала гормональной терапии и на ее протяжении. При выявлении билиарного сладжа безопасным и эффективным является назначение лечебных и профилактических курсов урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, билиарный сладж, комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, менопауза, холелитиаз, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Шептулин А.А. Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога. Гинекология. 2020; 22 (2): 41–45. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.????

Clinical Case

An interdisciplinary approach to the problem of gallstone disease in women: a view of a gynecologist

Yulia B. Uspenskaya¹, Irina V. Kuznetsova², Arkadiy A. Sheptulin³

¹Andreevsky hospitals – NEBOLIT, Moscow, Russia;

²Higher Medical School, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉jusp@mail.ru

Abstract

The article discusses modern ideas and opinions on the topic of pathogenetic mechanisms of the development of cholelithiasis (cholelithiasis) in women, illustrated by clinical observations. Gender-associated risk factors for cholelithiasis are pregnancy and childbirth, the use of drugs of female sex hormones and polycystic ovary syndrome. Factors contributing to the development of cholelithiasis in women taking hormonal combined oral contraceptives and menopausal hormone therapy are hereditary predisposition, impaired lipid and carbohydrate metabolism, and functional disorders of the gallbladder. Patients at high risk of developing cholelithiasis are recommended to conduct an ultrasound examination to monitor the state of the gallbladder before and after hormonal therapy. When biliary sludge is detected, it is safe and effective to prescribe therapeutic and prophylactic courses of ursodeoxycholic acid.

Key words: polycystic ovary syndrome, biliary sludge, combined oral contraceptives, hormone replacement therapy, menopause, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid.

For citation: Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Sheptulin A.A. An interdisciplinary approach to the problem of gallstone disease in women: a view of a gynecologist. Gynecology. 2020; 22 (2): 41–45.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения, распространенность которых неуклонно растет на протяжении последних десятилетий. В индустриально развитых странах распространенность ЖКБ составляет 10–17% [1]. Статистика по частоте ЖКБ в России варьирует, и согласно самым неоптимистичным показателям в некоторых регионах до 25% населения имеют латентный или клинически манифестный холелитиаз [2–6].

Среди факторов риска развития ЖКБ, помимо наследственной предрасположенности, значимое место занимают метаболические нарушения – ожирение, обменно-эндокринные синдромы, расстройства липидного обмена, выраженность и частота которых увеличиваются с возрастом. Вместе с тем в последние годы отмечается «омоложение» ЖКБ и все более частое ее выявление в молодом возрасте. По-видимому, это может объясняться ростом распространенности ожирения в развитых странах, переходом на «западный» тип диеты и гиподинамией [7, 8]. В детородном возрасте женщины более подвержены развитию ЖКБ, на что указывает в 2–4 раза более частое выявление у них данного заболевания [9]. Решающую роль в гендерной

предрасположенности играет влияние высоких концентраций женских половых гормонов, характерных для периода беременности [10, 11]. Подтверждением этому является корреляция риска развития ЖКБ с частотой беременностей и родов [9, 12, 13].

Еще одним дополнительным фактором риска холелитиаза у женщин в настоящее время является применение препаратов женских половых гормонов, например комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [14]. В связи с этим вопросы раннего выявления и профилактики ЖКБ являются не только терапевтической проблемой, но и должны быть в фокусе внимания акушеров-гинекологов, что позволит предупреждать развитие заболевания на его начальных обратимых стадиях.

Механизмы участия женских половых гормонов в патогенезе ЖКБ в детородном возрасте

Ключевым в патогенезе ЖКБ является нарушение коллоидных свойств желчи с увеличением ее плотности, перенасыщением холестерином с последующей преципитацией кристаллов холестерина и дальнейшим ростом желчных конкрементов [15]. В подавляющем большинстве случаев на

начальных стадиях желчные камни состоят из кристаллов холестерина. При длительном персистировании структура желчных камней изменяется, становится более плотной за счет включения кальция и билирубина. На ранней предкаменной стадии ЖКБ в форме билиарного сладжа агрегированные кристаллы холестерина могут подвергаться обратному развитию.

В настоящее время для медикаментозного литолиза холестериновых или смешанных желчных камней используются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Гидрофильная УДХК накапливается в желчи и связывается с гидрофобными молекулами холестерина, улучшая их растворимость и способствуя растворению билиарного осадка [16]. Однако на более поздних стадиях, при крупных размерах или множественных конкрементах, имеющих плотную структуру, единственным методом лечения остается холецистэктомия. В настоящее время холецистэктомия является одним из наиболее часто выполняемых в абдоминальной хирургии вмешательств [17].

Женские половые гормоны (эстрогены, прогестерон, прогестины), помимо воздействия на органы репродуктивной системы, оказывают разнообразные эффекты на метаболические процессы и органы пищеварительной системы. Многие из этих влияний являются триггерами к развитию ЖКБ. Эстрогены повышают биосинтез холестерина в печени, увеличивают абсорбцию алиментарного холестерина в тонкой кишке, усиливают захват печенью из кровотока насыщенных холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности. С другой стороны, эстрогены изменяют процессы биосинтеза желчных кислот за счет увеличения продукции гидрофобных фракций, обладающих низкой способностью к солюбилизации холестерина. Результатом этих влияний является перенасыщение желчи холестерином, ее сгущение [18–20].

Естественный прогестерон и прогестины оказывают миорелаксирующий эффект на стенки желчного пузыря и кишечника. В первом случае снижение сократительного ответа желчного пузыря на эндокринные стимулы холецистокинином приводит к нарушению эвакуаторной функции желчного пузыря и застою желчи с дальнейшей кристаллизацией холестерина [21]. Во втором случае снижение моторной активности кишечника с замедлением пассажа его содержимого сопровождается процессами ферментации гидрофильных желчных кислот кишечной микрофлорой с повышенным образованием гидрофобных желчных кислот, их абсорбцией, транспортом в печень и желчный пузырь. Преобладание в желчи гидрофобных желчных кислот нарушает ее коллоидное равновесие, обеспечивающее поддержание холестерина в растворимом состоянии. Высокие концентрации женских половых гормонов во время беременности у предрасположенных лиц способствуют формированию данных нарушений. Билиарный сладж во время беременности выявляется примерно в 30% случаев. Конкременты в желчном пузыре после родов обнаруживаются в 12% случаев, тогда как у небеременных женщин – лишь в 1,3% [1, 22]. Аналогичные изменения в составе желчи и функции желчного пузыря наблюдаются при использовании КОК и МГТ, несмотря на существенно меньшие концентрации синтетических половых гормонов, входящих в их состав, по сравнению с теми, которые отмечаются во время беременности. Это связано с более высокой аффинностью к рецепторам, более длительной циркуляцией в кровотоке и, соответственно, более выраженными биологическими эффектами синтетических половых гормонов в сравнении с эндогенными эстрогеном и прогестероном [23].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К., 22 лет, обратилась с жалобами на периодически возникающие боли тупого характера в правом подреберье, иррадиирующие в правую лопатку, тошноту, вздутие живота при погрешностях в диете. Данные жалобы беспокоят на протяжении 2 мес.

Из анамнеза известно, что больная страдает синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), классического фенотипа (гиперандрогенемия, ановуляция, мультифолликулярные яичники). Наличие у пациентки гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности расценивалось лечащим врачом как метаболические проявления СПКЯ. От терапии препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину (метформин), пациентка отказалась из-за плохой переносимости (диарея). В течение 1,5 года с целью коррекции менструального цикла и гирсутизма больная принимает комбинированный гормональный контрацептив (этинилэстрадиол – 20 мкг; дроспиренон – 30 мг).

В соматическом анамнезе пациентки заслуживают внимания хронический гастродуоденит, дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу. Год назад при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости были обнаружены признаки билиарного сладжа в желчном пузыре. Пациентке было рекомендовано лечение препаратами УДХК (Урсофальк) и желчегонными средствами с дальнейшим контролем эффективности лечения. Однако спустя 1 мес лечения больная самостоятельно отменила лекарственную терапию и к врачу не обращалась.

Объективный статус. Нормального питания. Рост 163 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20 кг/м². Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовые. Гирсутизм. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин. Тоны сердца ясные, чистые. В легких дыхание везикулярное. При пальпации живот мягкий, чувствительный в точке проекции желчного пузыря. Печень у края реберной дуги. Край печени эластической консистенции.

В биохимическом анализе крови отмечено увеличение уровней холестерина – 7,2 ммоль/л, ЛПНП – 5,2 ммоль/л, билирубина – 22 ммоль/л.

При УЗИ в полости желчного пузыря обнаружены подвижные конкременты, диаметром 6–7 мм, занимающие 1/3 просвета желчного пузыря, с акустической тенью.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует случай образования конкрементов в желчном пузыре у молодой женщины на фоне продолжительного приема КОК. К предрасполагающим факторам камнеобразования у пациентки можно отнести наличие функциональных расстройств моторики желчного пузыря, нарушения обмена холестерина, инсулинорезистентность, СПКЯ. СПКЯ считается самым частым эндокринным нарушением женской репродуктивной системы и выявляется у 4–25% женщин детородного возраста [24].

В настоящее время СПКЯ рассматривается как междисциплинарная проблема в связи с вовлечением в его патогенез не только нарушений репродуктивной системы, но и расстройств метаболизма. Около 40% женщин с СПКЯ имеют комплекс обменных нарушений, соответствующих метаболическому синдрому [25]. Инсулинорезистентность выявляется примерно у 70% пациенток с СПКЯ, и в 10% случаев эта патология сочетается с сахарным диабетом 2-го типа. Примечательно, что почти в 1/2 случаев при СПКЯ наличие инсулинорезистентности не зависит от массы тела. В ряде случаев пациентки с СПКЯ на ранних этапах заболевания могут не иметь нарушений углеводного обмена, однако в течение 3 лет у 25% из них развивается инсулинорезистентность [25]. Кроме того, характерная для СПКЯ гиперандрогенемия дополнительно оказывает влияние на различные параметры метаболизма. Превышающие нормальные значения уровни андрогенов имеют высокую корреляцию с инсулинорезистентностью и наличием сахарного диабета 2-го типа.

Нарушения липидного обмена, часто сопровождающие СПКЯ, характеризуются повышением общего холестерина и его атерогенных фракций со снижением антиатерогенных фракций, а также увеличением уровня триглицеридов. Дислипидемия при СПКЯ может быть как следствием ожирения, так и ассоциированной с инсулинорезистентностью [26, 34].

Роль гиперинсулинемии в патогенезе ЖКБ складывается из влияния на обмен холестерина и воздействия на моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря. На фоне гиперинсулинемии повышается активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы, центрального фермента биосинтеза холестерина, и как следствие, увеличивается синтез холестерина и захват печенью ЛПНП, что в результате повышает секрецию холестерина с желчью и его концентрацию в желчном пузыре [27].

Гиперинсулинемия при СПКЯ, как и при других патологических состояниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью, нарушает двигательную активность желчного пузыря. Подтверждением значимости этого фактора является улучшение сократительной функции желчного пузыря при назначении препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину (метформин), у пациенток с СПКЯ и установленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [28].

Гиперандрогенемия при СПКЯ также вносит свой вклад в дисфункцию желчного пузыря. Согласно данным экспериментальных исследований, тестостерон и дигидротестостерон ингибируют сократительную активность желчного пузыря за счет ее регуляции через негеномные пути [29].

В обсуждаемом клиническом наблюдении, с учетом нормальной массы тела, расстройства обмена холестерина и снижение чувствительности тканей к инсулину имеют не алиментарное происхождение, а являются проявлением нейрообменно-эндокринных нарушений, присущих СПКЯ. Применение КОК у предрасположенной к холелитиазу пациентки выступило в качестве триггера ЖКБ. Выявленные изменения в пузырной желчи в виде ее сгущения и формирования сладжа через полгода приема КОК указывали на начавшийся процесс камнеобразования. Прекращение пациенткой литолитической терапии УДХК и отсутствие контроля эффективности лечения привели к прогрессированию заболевания до необратимой стадии ЖКБ, требующей хирургического лечения.

Менопаузальный период и ЖКБ

Естественный дефицит женских половых гормонов, закономерно сопровождающий период менопаузы, является не только отражением старения репродуктивной системы, но и влечет за собой целый спектр нарушений жирового и углеводного обмена. Относительная гиперандрогенемия, с одной стороны, определяет развитие дислипидемии, приводя к преобладанию атерогенных фракций липопротеидов, а с другой, вызывает изменение распределения жировой ткани с преобладанием висцерального типа ее депонирования. Висцеральный жир является чрезвычайно активной эндокринной тканью, способной продуцировать адипокины и провоспалительные цитокины, вносящие вклад в формирование инсулинорезистентности и усугубление расстройств жирового обмена. Кроме того, высокие уровни андрогенов сами по себе взаимосвязаны с нарушением липидного обмена и нарушением чувствительности тканей к инсулину [30].

Большинство из этих изменений гомеостаза являются доказанными факторами риска камнеобразования в желчном пузыре [7, 31]. Таким образом, назначение МГТ в ряде случаев может усугублять существующую предрасположенность к ЖКБ и способствовать ее реализации. Этот факт подтверждается большей частотой проведения холецистэктомии у женщин менопаузального возраста, получающих МГТ, в сравнении с пациентками, не проводящими данного лечения [32]. Риск камнеобразования повышается уже в первый год применения МГТ. В то же время выраженность неблагоприятных эффектов МГТ на печень зависит от пути введения гормональных препаратов. В крупном проспективном observational исследовании, проведенном A. Racine и соавт. с участием 70 928 женщин менопаузального возраста, за 11-летний период наблюдения риск проведения холецистэктомии у пациенток, принимавших монотерапию эстрогенами перорально, был более высо-

ким по сравнению с теми, кто не принимал эстрогены или получал их трансдермально [33].

Очевидно, эти результаты взаимосвязаны с различием фармакокинетики оральных и трансдермальных форм гормонов содержащих препаратов. Пероральные формы гормонов после абсорбции в тонкой кишке, прежде чем попасть в системный кровоток, частично метаболизируются в печени, после чего их метаболиты выделяются с желчью и мочой. При трансдермальном назначении эстрогенов исключается этап первого прохождения через печень, что позволяет применять их в меньших, чем в пероральных формах, дозах. По-видимому, меньшие дозы эстрогенов и концентрации их метаболитов взаимосвязаны с более безопасным профилем трансдермального назначения МГТ в отношении гепатобиллярной системы [20].

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ф., 51 года, обратилась с жалобами на периодически возникающее ощущение горького привкуса во рту, дискомфорт в правом подреберье после употребления жирной пищи.

В акушерско-гинекологическом анамнезе у пациентки 3 беременности, 2 естественных родов, 1 искусственный аборт. В течение 8 мес принимает препарат МГТ по поводу климактерического синдрома средней степени тяжести (эстрадиола валерат – 1 мг/сут, дидрогестерон – 5 мг/сут). На фоне лечения отмечает купирование нейровегетативных симптомов, нормализацию сна и психоэмоционального статуса.

Соматический анамнез – варикозная болезнь вен нижних конечностей, миопия средней степени. Не курит. Анамнез со стороны заболеваний органов пищеварения не отягощен.

В семейном анамнезе – ЖКБ у близких родственников по женской линии.

При объективном обследовании – пациентка повышенного питания, ИМТ 29 кг/см². Кожные покровы бледно-розовой окраски, умеренно влажные, чистые, эластичные. Видимые слизистые оболочки влажные, розовые. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 72 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край гладкий, эластичный. Физиологические отправления в норме.

При лабораторно-инструментальном обследовании обращало на себя внимание наличие в просвете желчного пузыря ультразвуковых признаков билиарного сладжа по типу смещаемого гиперэхогенного осадка без акустической тени. В биохимическом анализе крови отмечены признаки дислипидемии: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровней ЛПНП при пониженных значениях липопротеинов высокой плотности.

Учитывая наличие клинических проявлений билиарной диспепсии, ультразвуковых признаков билиарного сладжа и сопутствующей дислипидемии, пациентке была назначена терапия препаратами УДХК (Урсофальк) в дозе 750 мг однократным приемом на ночь, а также растительные желчегонные средства, щелочные минеральные воды. С целью минимизации неблагоприятных эффектов МГТ на печень оральная форма препарата была заменена на парентеральную комбинацию эстрогенсодержащего накожного геля с вагинальными суппозиториями микронизированного прогестерона.

Для нормализации массы тела было рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты, частый дробный режим питания с ограничением животных жиров, жареной, жирной пищи и достаточным содержанием белка, пищевых волокон.

Спустя 3 мес при повторном осмотре пациентка отметила улучшение общего состояния, отсутствие жалоб. Контрольное УЗИ выявило положительную динамику состояния желчного пузыря – отсутствие включений в просвете желчного пузыря. Больной было рекомендовано продолжить применение УДХК в профилактической дозе 250 мг/сут и

регулярный динамический ультразвуковой контроль за состоянием желчного пузыря каждые 6 мес.

Данный клинический пример демонстрирует развитие билиарного сладжа у женщины менопаузального возраста на фоне приема МГТ. Пациентка исходно имела факторы риска ЖКБ: семейную отягощенность по этому заболеванию, избыточную массу тела, дислипидемию. Отмена МГТ в данном случае не являлась целесообразной в связи с тяжелым течением климактерического синдрома. В то же время смена пути введения препарата на парентеральный способствовала уменьшению нежелательных эффектов на желчевыводящие пути. Выявление ЖКБ на ранней обратной стадии билиарного сладжа позволило своевременно назначить лечение и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Заключение

ЖКБ, в силу ее высокой распространенности у женщин, должна быть в фокусе внимания гинекологов. Применение препаратов женских половых гормонов может служить пусковым моментом к образованию камней в желчном пузыре у предрасположенных лиц. Группу риска, требующую настороженности в отношении развития ЖКБ, составляют женщины, имеющие наследственную предрасположенность, нарушения жирового и углеводного обмена, функциональные расстройства желчевыводящих путей и СПКЯ.

Перед назначением гормональной терапии этим пациенткам целесообразно проводить ультразвуковой контроль состояния желчного пузыря и в дальнейшем осуществлять динамическое наблюдение в течение всего периода лечения с частотой 1–2 раза в год. Раннее выявление ЖКБ на стадии билиарного сладжа позволяет вовремя назначить лечение, предотвращающее образование конкрементов в желчном пузыре. При выборе гормональной терапии следует отдавать предпочтение микро- и низкодозированным формам препаратов и парентеральному пути назначения, оказывающему меньшее воздействие на гепатобилиарную систему. Эффективными и совместимыми с применением препаратов женских половых гормонов средствами для лечения и профилактики ЖКБ у женщин являются препараты УДХК. В Российской Федерации, как и в Евросоюзе, референтным препаратом урсодезоксихолевой кислоты является Урсосфальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в список ЖНВЛП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Strom BL, Tamragouri RN, Morse ML et al. Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 335–41.
2. Бурков С.Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2004; 6 (2): 24–7. [Burkov S.G. O posledstviakh kholecistektomii ili postkholecistektomicheskom sindrome. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2004; 6 (2): 24–7 (in Russian).]
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, патогенез, клиника). *Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах. Под общей ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. Т. 2. Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина, 1995; с. 417–41.* [Burkov S.G., Grebenev A.L. Gallstone disease (epidemiology, pathogenesis, clinic). *Guide to gastroenterology. In three volumes. Ed. F.I. Komarova, A.L. Grebeneva. V. 2. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: Meditsina, 1995; s. 417–41 (in Russian).*]
4. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. *Дис. канд. мед. наук. М., 2003.* [Vikhrova T.V. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. *Dis. kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian).*]
5. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 4: 21–5. [Grigor'eva I.N., Romanova T.I. Osnovnye faktory riska i kachestvo zhizni u bol'nykh zhelchnokamennoi bolezniyu. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2011; 4: 21–5 (in Russian).]
6. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2004; 2: 83–7. [Lazebnik L.B., Kopaneva M.I., Ezhova T.B. Need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (Review of references and own observations). *Therapeutic Archive*. 2004; 2: 83–7. (in Russian).]
7. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77: 221–9.
8. Koebnick C, Smith N, Black MH et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (3): 328–33. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824d256f
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65 (1): 146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
10. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1973; 1: 1399–404.
11. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–9.
12. de Bari O, Wang TY, Liu M et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13 (6): 728–45.
13. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993; 119: 116–20.
14. Honore LH. Increased incidence of symptomatic cholesterol cholelithiasis in perimenopausal women receiving estrogen replacement therapy: a retrospective study. *J Reprod Med* 1980; 25: 187–90.
15. Attili AF, De Santis A, Capri R et al. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21: 655–60.
16. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. [Leishner U. A Practical Guide to Biliary Diseases. Moscow: GEOTAR-Med, 2001. (in Russian).]
17. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. [Il'chenko A.A. Cholelithiasis. Moscow: Anakharsis, 2004 (in Russian).]
18. Caruso MG, Giangrande M, Clemente C et al. Lipidi sierici e sabbia biliare durante la gravidanza [Serum lipids and biliary sludge during pregnancy]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1993; 39 (2): 67–70.
19. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQ. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (2): G269–G276. DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2005
20. Liu B, Beral V, Balkwill A et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386. DOI: 10.1136/bmj.a386
21. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 132–40.
22. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359–65.
23. Philipp BW, Shapiro DJ. Estrogen regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acetyl-CoA carboxylase in *xenopus laevis*. *J Biol Chem* 1981; 256 (6): 2922–7.
24. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла, Р. Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. [Reproductive Medicine Guide. Pod red. B. Karra, R. Blekuella, R. Aziza. Per. s angl. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
25. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 239–41.

26. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993; 17: 1–4.
27. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224 (1): 8–19.
28. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz U et al. Impaired gallbladder motility and the effect of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76 (3): 373–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04210.x.
29. Kline LW, Karpinski E. Testosterone and dihydrotestosterone inhibit gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 2008; 73: 1174–80.
30. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
31. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. [Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of the biliary tract. Moscow: Atmosfera, 2006 (in Russian).]
32. Sieron D, Czerny B, Sieron-Stoltny K et al. The effect of chronic estrogen application on bile and gallstone composition in women with cholelithiasis. *Minerva Endocrinol* 2016; 41 (1): 19–27.
33. Racine A, Bijon A, Fournier A et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ* 2013; 185 (7): 555–61. DOI: 10.1503/cmaj.121490
34. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In *The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment*. M Filicori and C Flamigni, eds. Elsevier Science B.V., 1996; p. 201–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Успенская Юлия Борисовна – д-р мед. наук, клиника «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ». E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>

Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Yulia B. Uspenskaya – D. Sci. (Med.), Andreevsky hospitals – NEBOLIT. E-mail: jusp@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Higher Medical School. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>

Arkadiy A. Sheptulin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

статья поступила в редакцию / The article received: 16.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом

Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉s1981k@yandex.ru

Аннотация

Согласно определению, контрацепция – это предотвращение беременности и заражения от болезней механическими, химическими и другими противозачаточными средствами и способами. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в услугах планирования семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать: характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные лекарственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Женщины часто вынуждены отказаться от использования того или иного метода контрацепции в связи с нежелательными явлениями, например, при использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможно ухудшение самочувствия (головные боли, лабильность настроения, увеличение массы тела, отечность, снижение либидо) в безгормональный интервал, особенно при режиме приема 21/7. Отсутствие контрацепции может привести к увеличению риска наступления нежелательной беременности. Согласно статистике, в Российской Федерации в 2018 г. абсолютное число аборт составило 567 183, что, согласно классификации Организации Объединенных Наций, соответствует среднему уровню (уровень частоты абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста). По данным клинической практики имеется зависимость между ухудшением самочувствия и длительностью безгормонального интервала при приеме КОК. В настоящий момент в нашей стране есть единственный КОК, у которого безгормональный интервал 2 дня, содержащий эстроген, идентичный натуральному – эстрадиола валерат и диеногест. Согласно данным Кокейновской библиотеки КОК с коротким безгормональным интервалом максимально эффективны в отношении клинических проявлений синдрома «эстрогеновой абстиненции». ВОЗ призывает врачей-клиницистов повышать информированность женщин в отношении современных методов контрацепции.

Ключевые слова: КОК, безгормональный интервал, мигрень, дисменорея, беременность, эстрадиола валерат, качество жизни, психологический статус.

Для цитирования: Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом. Гинекология. 2020; 22 (2): 46–50. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200128

Review

Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval

Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{✉1}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉s1981k@yandex.ru

Abstract

By definition, contraception is the prevention of pregnancy and infection from diseases by mechanical, chemical and other contraceptives and methods. According to World Health Organization (WHO) statistics, up to 40% of women of reproductive age still believe that their needs for family planning services are not met during counseling. When recommending contraception, it is important to consider: the characteristics of the potential consumer, the underlying risk of the disease, possible undesirable drug reactions of various drugs, the cost, availability and preferences of the woman herself. Women are often forced to abandon the use of a contraceptive method in connection with adverse events, for example, when using combined oral contraceptives (COCs), they may feel worse (headaches, mood lability, weight gain, swelling, decreased libido) in a hormone-free interval, especially with the reception mode 21/7. Lack of contraception can lead to an increased risk of an unwanted pregnancy. According to statistics in the Russian Federation in 2018, the absolute number of abortions amounted to 567 183, which, according to the UN classification, corresponds to the average level (level of abortion rate per 1000 women of childbearing age). According to clinical practice, there is a relationship between deterioration of well-being and the duration of the hormone-free interval. At the moment, in our country there is the only COC, which has a hormone-free interval of 2 days, containing bioidentical estrogen – estradiol valerate and dienogest. According to the Cochrane Library, COCs with a short hormone-free interval are most effective in relation to the clinical manifestations of the “estrogen withdrawal” syndrome. WHO calls on clinicians to raise women's awareness of modern methods of contraception.

Key words: COC, hormone-free interval, migraine, dysmenorrhea, pregnancy, estradiol valerate, quality of life, psychological status.

For citation: Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval. Gynecology. 2020; 22 (2): 46–50. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200128

Охрана репродуктивного и сексуального здоровья включает в себя информирование о планировании семьи, рассматривается не только как ведущая ступень в улучшении здоровья женщин и детей, но и является фундаментальным правом человека [1]. Согласно параграфу 95 Пекинской рабочей программы (1995 г.) «репродуктивные права основываются на признании фундаментального права всех супружеских пар и отдельных лиц на

осуществление независимого и ответственного выбора в отношении количества детей, которых они собираются иметь, временного промежутка между рожденьями детей и времени рождения будущего ребенка, а также на доступ к информации и средствам, необходимым для реализации такого выбора, равно как и на признании права каждого индивидуума на достижение самого высокого уровня сексуального и репродуктивного здоровья» [2].

Режимы контрацепции Modes of contraception							
	Однократный	Ежедневный	Еженедельный	Ежемесячный	Каждые 3 мес	Каждые 3 года	Каждые 3–5 лет
Суть метода	Однократно химические и барьерные методы, физиологические методы, прерванный половой акт и т.д.	Гормональная таблетка для ежедневного применения	Гормональный пластырь	Гормональное кольцо	Гормональная инъекция	Гормональный имплант	Внутриматочные спирали
Менструация или МПР	Нет	Обычно, МПР ежемесячная, однако, есть режимы с МПР 4 раза в год	МПР 1 раз в месяц	МПР 1 раз в месяц	МПР может отсутствовать	МПР может отсутствовать	МПР может отсутствовать
Эффективность	Менее эффективны, чем плановые методы контрацепции	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность при правильном применении согласно инструкции к препарату	Высокая эффективность	Высокая эффективность	Высокая эффективность
Комментарии	Для некоторых женщин (например, соматические заболевания) это единственный доступный метод контрацепции. Не защищают от ИППП	Длительность приема таблеток в течение месяца разная, есть режимы 21/7, 24/4, 26/2, 91 день подряд от ИППП	Женщина самостоятельно наклеивает 1 пластырь 1 раз в неделю 3 нед подряд, 7-дневный перерыв	Женщина самостоятельно вводит кольцо во влагалище 1 раз в месяц. Кольцо необходимо удалить через 21 день, затем следует 7-дневный перерыв	Проводится только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины	Устанавливается только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины	Устанавливается только в условиях медицинского учреждения. Эффективность метода не зависит от женщины
Примечание. ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, МПР – менструально-подобная реакция.							

Контрацепция – это предотвращение беременности и заражения от болезней механическими, химическими и другими противозачаточными средствами и способами. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в услугах планирования семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать: характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные лекарственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Разнообразие современных методов контрацепции позволяет снизить материнскую смертность и сохранить репродуктивное здоровье нации.

Согласно статистике 2009 г. Российская Федерация занимала 3-е место по числу прерывания беременности (более 1 млн 208 тыс. в год), уступая лишь Китаю (более 9 млн в год) и США (1 млн 213 тыс. в год) [3]. Следует отметить, что неудовлетворенная потребность в планировании семьи в России составила 9–10% (в Венгрии – 4%, Испании и Франции – 3%, Бельгии – 2%). Именно эта часть населения формирует группу риска нежелательной беременности и аборта [3]. По данным статистики аборт в РФ в 2018 г. (до 2010 г. – до 28 нед беременности; с 2015 г. – до 22 нед) зафиксировано 570 тыс. абортов (абсолютное число – 567 183) [4]. Согласно классификации Организации Объединенных Наций уровень частоты абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста определяется как очень низкий – менее 10, низкий – 10–19, средний – 20–49, высокий – 50 и более. Согласно этой классификации в 2015 г. в РФ зарегистрирован средний уровень частоты абортов [5]. Несмотря на снижение количества абортов ежегодно, для РФ продолжает быть актуальным обсуждение и улучшение вопросов репродуктивного здоровья женщины.

В 2013 г. РФ была включена в исследование SNOISE (n=18 787), целью которого было проанализировать, какой контрацептив (таблетка, кольцо, пластырь) предпочитает российская женщина и чем она руководствуется. Анализ анкетирования показал, что большинство женщин РФ предпочитают «таблетку» в качестве контрацептива. Это объясняется как рекомендацией лечащего врача, так и тем, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются «хорошо исследованным и безопасным методом» (для сравнения, у женщин в Бельгии эти аргументы были на последнем месте) [6].

Согласно данным Департамента экономических и социальных вопросов подразделения Организации Объединенных Наций использование противозачаточных средств среди замужних женщин репродуктивного возраста выросло с 55% в 1990 г. до 63% в 2010 г., однако из-за постоянного роста населения Земли и все большего запроса на контроль численности семьи число женщин, желающих использовать контрацепцию, растет [7]. Согласно СМИ, в РФ структура методов, используемых для предохранения, остается более характерной для стран с низкой культурой планирования семьи. Лишь 22% российских женщин пользовались контрацептивами регулярно, 19% применяли их от случая к случаю, 57% не применяли их никогда, а 6% не знали о их существовании [8]. ВОЗ призывает органы здравоохранения повышать информированность женщин о современных методах контрацепции, в том числе экстренной контрацепции [9]. Обязанностью женской консультации согласно приказу №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» является «консультирование и оказание услуг по вопросам охраны и укрепления репродуктивного здоровья, применение современных методов профилактики абортов», т.е. проведение просветительской работы [10] и информирование женщин о новых методах и режимах контрацепции.

В настоящий момент выделяются следующие режимы контрацепции: однократный, ежедневный, еженедельный, ежемесячный, каждые 3 мес, каждые 3 года, каждые 3–5 лет (см. таблицу).

Согласно данным популяционного исследования Г.Б. Дикке и соавт. (2016 г.) в РФ наиболее используемыми средствами контрацепции являются презервативы (45%), КОК (30%) и прерванный половой акт (23%). При этом информированность о современных методах высокая: 98% – презервативы, 87% – КОК, 71% – внутриматочная система с медью (гормональные рилизинг-системы – 30–56%) [11]. С учетом того, что практическая эффективность* у презерватива 18, у КОК – 9, у прерванного полового акта – 22 [12], врачам акушерам-гинекологам целесообразно больше внимания уделять вопросам репродуктивного просвещения и разъяснения отличий различных режимов.

Комбинированная пероральная противозачаточная таблетка (КОК) была разработана в 1950-х годах Грегори Пин-

*Практическая эффективность – доля женщин, незапланированно забеременевших в течение 1-го года применения метода контрацепции, %.

кусом вместе с гинекологом Джоном Роком с целью регуляции менструального цикла. Режим 21/7, который был предложен авторами, не имел никакой научной обоснованности (просто среднестатистический расчет) и, к сожалению, не учитывал возможности самой женщины (забыть/перепутать режим приема таблетки), что негативно влияло на режим применения. Основной проблемой такой «ошибки» является повышенный риск наступления незапланированной беременности [13]. И следовательно, КОК с режимом 21/7, вероятно, имеет крайне малое значение для органов здравоохранения вследствие высокого риска снижения контрацептивной функции таблетки [13].

Первое крупное исследование сравнения режимов ежедневного приема таблетки было проведено в 2011 г. В течение 73 269 женщин-лет было зафиксировано 1634 беременности, из которых 1405 (86%) были связаны с несоблюдением режима использования КОК. Анализ специально был сосредоточен на режимах 24/4 и 21/7. J. Dinger в исследовании показал значительно более низкую частоту неудач контрацепции для более короткого безгормонального интервала (БГИ) в режиме 24/4 в сравнении с режимом 21/7 [14].

В исследовании S. Smith и соавт. было показано увеличение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) у 1 из 10 женщин наряду с увеличением уровня прогестерона (до 6,8 нмоль/л), что может определять риск «овуляторного» подъема ЛГ в середине 7-го дня БГИ для режима 21/7 [15]. По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 7-й день БГИ в режиме 21/7 было визуализированы фолликулы диаметром 10 мм и более [16]. Отмеченные результаты ультразвукового исследования и гормональный статус БГИ в режиме 21/7 могут свидетельствовать о снижении контрацептивного эффекта такого режима. Эффективность подавления фолликулогенеза подтверждена в рандомизированном двойном слепом исследовании C. Klipping, проводившемся в группах у здоровых женщин 18–35 лет, получавших препараты с одинаковыми дозами гормонов (20 мкг этинилэстрадиола – ЭЭ и 3,0 мг дроспиренона), но в разных режимах – 21/7 и 24/4. Исследование показало, что в режиме 24/4 овариальная активность во 2-м цикле при применении комбинации 20 мкг ЭЭ и 3,0 мг дроспиренона полностью подавлялась у 87,8%. При использовании режима 21/7 полное подавление функции яичников происходило у 56%. В 3-м цикле подавление фолликулогенеза происходило в этих группах у 55,1 и 30% участниц соответственно [17, 18]. Конечно же, человеческий фактор, а именно «забыла выпить/начать таблетку/пачку», является одной из главных проблем этого режима. У 10,5% женщин происходит «поздний старт» при режиме 21/7 следующей пачки [19].

Следует обратить внимание на то, что в течение БГИ (особенно в режиме 21/7) и за несколько дней до него женщина может чувствовать симптомы БГИ, которые снижают ее качество жизни. Эти симптомы напоминают изменения, с которыми женщина сталкивается в дни менструации:

- «менструальная» головная боль;
- «тяжелая» голова;
- вздутие живота;
- отечность;
- нагрубание молочных желез;
- дисменорея;
- меноррагия;
- предменструальный синдром;
- боль внизу живота, если у пациентки есть эндометриоз;
- «предменструальная» астма [20–22].

Многие из этих симптомов связаны с «синдромом отмены гормонов», который формируется, начиная с 22-го дня приема КОК с режимом 21/7, лабораторно и инструментально это проявляется в виде роста фолликулов, подвергающихся атрезии, и повышения эстрадиола (Е2) к концу БГИ. Для режима 24/4 данные изменения минимальны [23–28]. КОК с составом эстрадиола валерат (Э2В)/диеногест (ДНГ) способен поддерживать стабильный уровень Е2 в течение всего цикла [29, 30]. А также стабильность концентрации Е2 при приеме препарата Э2В/ДНГ даже в БГИ (2 дня) может оказывать положительное влияние на симптомы

БГИ, в отличие от КОК с ЭЭ [18, 31]. В работе E. MacGregor и соавт. было подчеркнуто, что БГИ должен быть не более 4 дней для снижения риска негативной симптоматики для женщины в этот период [32].

Последние годы уделяется большое внимание головным болям в БГИ во время приема КОК. Известно, что мигрень встречается у 28% женщин репродуктивного возраста. Снижение и колебание уровней стероидов (например, эстрогены) могут привести к дисбалансу в действии опиоидных и серотонинергических нейронов, приводящему к болевому синдрому. Мигрень и другие головные боли могут быть связаны с БГИ при приеме КОК. Сокращение этого интервала способствует улучшению данного симптома [33]. Менструальная мигрень в БГИ КОК, согласно определению ICHD (International Classification of Headache Disorders), является эстрогенной абстинентной мигренью, которая, как правило, начинается в 1–5-й день менструальноподобной реакции (МНР) [34]. С одной стороны, у 16,2% женщин дебют мигрени случается на фоне начала приема КОК [35], с другой – течение мигрени улучшается у 62,5% женщин, принимающих КОК с коротким интервалом [33]. В свою очередь, у 67% женщин на фоне приема КОК с немигренозной головной болью не произошло никаких изменений по интенсивности и/или частоте приступов головной боли [33]. Следует отметить, что обсервационные эпидемиологические исследования показали: режим 21/7 связан с появлением мигрени de novo или ее обострением у значительной части женщин с головной болью [36]. Согласно работам неврологов, длительный период неприема эстрогена в течение БГИ может опосредованно повышать чувствительность к соматосенсорным стимулам у женщин с приступами мигрени, повторяющимися в течение БГИ [37]. В работе G. Macias и соавт. было показано, что Э2В/ДНГ продемонстрировал значимо большее снижение частоты и интенсивности головной боли по сравнению с ЭЭ 30 мкг/левоногестрел (ЛНГ) 150 мкг в режиме 21/7 [38]. Использование обезболивающих средств было значительно снижено в группе Э2В/ДНГ по сравнению с ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг ($p < 0,05$) [38]. По-видимому, более короткий БГИ, а также стабильный уровень Е2 в течение 28-дневного цикла, включая период БГИ, может оказывать положительное влияние на симптомы БГИ [20, 26, 27]. Такие же результаты показало исследование J. Bitzer, где КОК с коротким БГИ максимально эффективен в отношении клинических симптомов синдрома «эстрогенной абстиненции» [23]. Проспективное пилотное исследование R. Nappi и соавт., которое анализировало дневники женщин, показало, что количество приступов мигрени было значительно снижено в 3-м ($p < 0,001$) и 6-м циклах ($p < 0,001$) приема Э2В/ДНГ в сравнении с временем до приема КОК; значительно меньше количество анальгетиков использовалось в 3-м цикле ($p < 0,001$) Э2В/ДНГ в сравнении с временем до приема КОК; продолжительность и тяжесть головной боли значительно коррелировала с количеством дней дисменореи в 3-м цикле ($r = 0,89$, $p = 0,000$ и $r = 0,67$, $p = 0,02$ соответственно) и в 6-м цикле ($r = 0,76$, $p = 0,000$ и $r = 0,62$, $p = 0,04$ соответственно) у женщин без полной ремиссии менструальных спазмов в течение периода исследования. Авторы сделали вывод, что использование КОК, в составе которого Э2В и ДНГ, в течение 6 мес оказывает положительный эффект у женщин с менструальной головной болью [39]. В рандомизированном двойном слепом исследовании HARMONY II оценивалась частота побочных эффектов при использовании препаратов Э2В/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ в течение 6 мес. Результаты исследования показали уменьшение головных и тазовых болей у 62% пациенток, принимавших Э2В/ДНГ, по сравнению с 46% принимавших ЭЭ/ЛНГ. P. Briggs и соавт. отметили, что анализ исследования HARMONY II предполагает, что сокращение БГИ до 2 дней, как в препарате Э2В/ДНГ, по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства КОК способно существенно уменьшить симптомы, связанные с отменой гормонов.

Таким образом, приведенные исследования позволяют сделать вывод, что сокращение БГИ при приеме КОК при-

водит к повышению контрацептивной надежности и уменьшению возможных нежелательных лекарственных реакций [38]. ДНГ в качестве гестагенного компонента КОК характеризуется отсутствием этинильной группы в позиции С-1 и относится к селективным прогестагенам IV поколения. Отличает и выделяет среди остальных этот прогестаген наличие антиандрогенных свойств; метаболическая нейтральность; высокая селективность (активирует только прогестероновые рецепторы), не имеют андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного воздействия. Фармакологические и клинические свойства ДНГ включают высокую биодоступность (96,2%) и довольно короткий период полувыведения (11 ч), во многом обеспечивающий его метаболическую нейтральность: изменения метаболизма липидов на фоне различных доз ДНГ были более благоприятными, чем при применении комбинации ЭЭ/ЛНГ [12].

Однако следует помнить, что, согласно рекомендациям ВОЗ, мигрень с аурой является абсолютным противопоказанием к приему КОК [9].

Интересные работы в последние годы обсуждаются в контексте «предменструальной» астмы. «Классическая» бронхиальная астма тяжелее протекает у женщин, чем у мужчин. Авторы исследований связывают это с циклическим колебанием уровня половых стероидов: эстрогена и прогестерона, которые оказывают влияние на спазм бронхов. Эстроген и прогестерон провоцируют спазм гладкой мышечной ткани как за счет прямого влияния, так и опосредованно, через стимуляцию высвобождения гистамина (медиатора аллергических реакций немедленного типа). Известно, что эстрогены способствуют увеличению объема клеток слизистой бронхов, вызывая изменения в легочной ткани. Прогестерон оказывает прямо противоположное действие: расширяет просвет бронхов, улучшая их вентилируемость, увеличивает глубину дыхания. Существует понятие так называемой предменструальной бронхиальной астмы, которая связана с патологическим протеканием II фазы цикла, – высокий уровень эстрогена и низкий уровень прогестерона вследствие недостаточности лютеиновой фазы. В результате вероятно бронхоспазм в эту фазу цикла значительно возрастает [40–42]. Согласно работе А. Graziottin и соавт. уменьшение БГИ в приеме КОК может быть наиболее рациональным решением проблемы в такой ситуации [40].

Сексуальное здоровье женщины – неотъемлемая часть ее качества жизни. В наблюдательном исследовании с включением молодых женщины (возраст 18–48 лет) прием в течение 6 мес КОК с Э2В и ДНГ способствовал статистически значимому повышению желаний, возбуждения, оргазма, удовлетворения и сексуальной активности ($p < 0,05$). По данным опросников качества жизни и сексуальной активности эти показатели нарастали от 3 к 6-му месяцу приема препарата. Пик сексуального возбуждения достигался на 7-й день во время приема Э2В/ДНГ и был сходен с пиковыми значениями при естественном менструальном цикле на 14-й день ($p < 0,05$). Авторы объяснили циклическую сексуальную поведения динамическим режимом дозирования препарата. Сами женщины, по данным опросников, отметили такие же динамические изменения сексуальной активности, как в течение естественного цикла, что подтверждалось анализом этих документов [43].

Анализ качества жизни женщины, принимающей КОК, крайне важен для оценки приемлемости терапии. L. Borgelt и соавт. в своей работе оценивали степень удовлетворения от получаемой терапии. 86% женщин оценили свое физическое и эмоциональное состояние как «лучше» или «намного лучше» после перевода с ЭЭ-содержащих КОК на Э2В/ДНГ, при этом 52,1% женщин остались «очень довольны» и только 0,9% «очень недовольны» [44]. Исследование в реальной клинической практике CONTENT показало не только хорошую переносимость КОК, содержащего Э2В/ДНГ, но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, по сравнению с прогестеронсодержащими контрацептивами. Значительно высокая удовлетворенность от приема была зафиксирована у

молодых женщин в возрасте 18–25 лет, более 80% женщин при анкетировании указали, что «очень удовлетворены» или «удовлетворены» приемом данного КОК [45].

Для клинициста могут представлять значительный интерес результаты нового исследования J. Jensen и соавт. (2020 г.), в котором авторы провели ретроспективный анализ 12 клинических исследований с применением Э2В/ДНГ у женщин, стратифицированных по возрасту [(25 лет и моложе ($n=1309$) и старше 25 лет ($n=2132$)]. Результаты исследования включали: безопасность, эффективность, профиль кровотечений и наличие симптомов БГИ. Отдельно был проведен анализ профиля кровотечений и наличия симптомов БГИ в группе женщин 20 лет и моложе ($n=362$). В целом результаты исследования оказались сходными в обеих изучаемых возрастных группах женщин. Процент женщин в возрасте 25 лет и моложе и в возрасте старше 25 лет с межменструальными кровотечениями не различался между группами (13,4 и 12,8% к 12-му циклу соответственно), сходные результаты были получены у женщин в возрасте 20 лет и моложе (12,7% к 12-му циклу). Уровень кровотечений отмены также был сходным у женщин в возрасте 25 лет и моложе и в возрасте старше 25 лет (78,5 и 78,9% к 12-му циклу соответственно). Величина индекса Перля тоже оказалась сходной в обеих изучаемых группах (0,45 vs 0,57 соответственно), как и уровни побочных эффектов и симптомов БГИ. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии различий по таким показателям, как эффективность, переносимость и профиль кровотечений, между изучаемыми возрастными группами (25 лет и моложе vs старше 25 лет) и показывают, что более молодые женщины были столь же удовлетворены использованием Э2В/ДНГ с контрацептивной целью, как и более старшие женщины. Опираясь на данные этого крупного исследования, клиницисты могут расширить возрастную «палитру» женщин при выборе КОК [46].

Для женщин любого возраста немаловажно, что комбинация Э2В/ДНГ оказывала минимальное влияние на метаболические и гемостатические показатели. Это нашло отражение в результатах крупного проспективного контролируемого долговременного когортного исследования INAS-SCORE (International Active Surveillance study “Safety of Contraceptives: Role of Estrogens”), в котором оценивалась частота сердечно-сосудистых событий в двух когортах женщин: принимавших Э2В/ДНГ или другие КОК (включая ЭЭ/ЛНГ) в условиях реальной клинической практики, при этом использование препарата Э2В/ДНГ было связано со сходным или даже более низким риском венозной тромбоэмболии по сравнению с женщинами, получавшими комбинацию ЭЭ/ЛНГ или другие КОК [47].

Таким образом, индивидуализированное консультирование является важным критерием в деле улучшения доступа к контрацептивному выбору. Данные исследований последних лет позволяют проводить персонализированный индивидуальный подход к назначению различных видов контрацепции в зависимости от соматического статуса женщин, наличия гинекологических заболеваний, переносимости лекарственного средства и с учетом предпочтения женщиной того или иного метода лечения. Преимущество и выбор метода контрацепции зависят от правильного консультирования женщин, так как переносимость и продолжительность использования контрацептивов (в том числе КОК) напрямую зависят от тех рекомендаций, которые дает врач-консультант. Индивидуальный подбор методов контрацепции – основа сохранения репродуктивного здоровья женщины.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках анализа литературы по указанной теме сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was published with financial support from Bayer.

Literaturny References

1. Свод практических рекомендаций по применению средств контрацепции. 2-е изд. ВОЗ, Фонд ООН в области народонаселения, 2005. [Selected practice recommendations for contraceptive use. 2nd ed., World Health Organization, 2005. (in Russian).]
2. Пекинская рабочая программа, 1995 г., п. 95. [Pekinskaiia rabochaiia programma, 1995 g., p. 95. (in Russian).]
3. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Применение контрацепции в России: по материалам выборочного обследования. Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. 2009; 1. [Denisov B.P., Sakevich V.I. Primenenie kontratseptitsii v Rossii: po materialam vyborochnogo obsledovaniia. Dokazatel'naia meditsina i klinicheskaia epidemiologiia. 2009; 1. (in Russian).]
4. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огryзо Е.В. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник. М., 2019. [Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tiurina E.M., Ogryzo E.V. i dr. Osnovnye pokazateli zdorov'ia materi i rebenka, deiatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniia v Rossiiskoi Federatsii. Sbornik. M., 2019. (in Russian).]
5. Токова З.З., Прилепская В.Н., Гага А.С., Куземин А.А. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России. Гинекология. 2016; 18 (4): 68–71. [Tokova Z.Z., Prilepskaya V.N., Gaga A.S., Kuzemin A.A. Special statistics of the modern methods of contraception in the federal districts of Russian Federation. Gynecology. 2016; 18 (4): 68–71. (in Russian).]
6. Egarter C, Frey Terri B, Bitzer J et al. Women's perceptions and reasons for choosing the pill, patch, or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive method selection after counseling. *BMC Womens Health* 2013; 13: 9. DOI: 10.1186/1472-6874-13-9
7. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet* 2013; 381: 1642-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62204-1
8. https://www.gazeta.ru/science/2013/03/15_a_5057773.shtml
9. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. Женева, ВОЗ, 2015. [Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015 (in Russian).]
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniia RF ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiia (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)"] (in Russian).]
11. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. Популяционное исследование. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 108-113. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113> [Dikke G.B., Erofeeva L.V. Kontratseptitsiia v sovremennoi Rossii: primeneniie i informirovanost'. Populatsionnoe issledovanie. Akusherstvo i ginekologiia. 2016; 2: 108-113. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113> (in Russian).]
12. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 4-изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Prilepskaya V.N. Rukovodstvo po kontratseptitsii. 4-izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2017 (in Russian).]
13. MacGregor EA, Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sexual & Reproductive Health* 2018. DOI: 10.1136/bmjsh-2017-200036
14. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 118. DOI: 10.1136/jfprh.2011.0092
15. Smith SK, Kirkman RJ, Arce BB et al. The effect of deliberate omission of Trinordiol or Mirogynon on the hypothalamo-pituitary-ovarian axis. *Contraception* 1986; 34: 513-22. DOI: 10.1016/0010-7824(86)90060-0
16. Zapata LB, Steenland MW, Brahm D et al. Effect of missed combined hormonal contraceptives on contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception* 2013; 87: 685-700. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.08.035
17. Baerwald A, Olatunbosun O, Pierson R. Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraceptive use. *Contraception* 2004; 70: 371-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2004.05.006
18. Dusterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315-24. 3.
19. Smith JD, Oakley D. Why do women miss oral contraceptive pills? An analysis of women's self-described reasons for missed pills. *J Midwifery Women's Health* 2005; 50: 380-5. DOI: 10.1016/j.jmwh.2005.01.011
20. Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261-6. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00524-4
21. Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception* 2006; 74: 359-66. DOI: 10.1016/j.contraception.2006.06.003
22. Nappi RE, Lobo Abascal P, Hsieh J, Micheletti MC. Cycle control with an extended-regimen oral contraceptive combining levonorgestrel and ethinyl estradiol that includes continuous low-dose ethinyl estradiol instead of the traditional hormone-free interval. *Int J Womens Health* 2017; 9: 739-47. DOI: 10.2147/IJWH.S142078
23. Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (6): 530-5. DOI: 10.3109/09513590.2012.760194
24. Baerwald AR, Pierson RA. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 19-24.
25. Sullivan H, Furniss H, Spona J et al. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72:115-20.
26. Klipping C, Duijkers I, Trummer D et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008; 78: 16-25.
27. Spona J, Elstein M, Feichtinger W et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996; 54: 71-7.
28. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 420-9.
29. Zeun S et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221-32.
30. Fruzzetti F et al. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 400-8.
31. Endrikat J, Blode H, Gerlinger C et al. A pharmacokinetic study with a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol plus 100 microg levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7: 79-90.
32. MacGregor EA, Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sexual & Reproductive Health* 2018. DOI: 10.1136/bmjsh-2017-200036
33. Machado RB, Pereira AP, Coelho GP et al. Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81 (3): 202-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2009.09.006
34. Merki-Feld GS et al. Temporal relations in hormone-withdrawal migraines and impact on prevention - a diary-based pilot study in combined hormonal contraceptive users. *J Headache Pain* 2017; 18 (1): 91. DOI: 10.1186/s10194-017-0801-7
35. Cupini LM, Matteis M, Troisi E et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 140-4.
36. Sacco S, Merki-Feld GS et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2018; 19 (1): 76. DOI: 10.1186/s10194-018-0896-5
37. De Icco R et al. Modulation of nociceptive threshold by combined hormonal contraceptives in women with oestrogen-withdrawal migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain* 2016; 17 (1): 70. DOI: 10.1186/s10194-016-0661-6
38. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33 (6): 591-6. DOI: 10.3109/01443615.2013.800851
39. Nappi RE, Terreno E, Sancas G et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013; 88 (3): 369-75. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.02.001
40. Graziottin A, Serafini A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 30. DOI: 10.1186/s40248-016-0065-0
41. Микаелин С.Т. Половые гормоны и бронхиальная астма у женщин. Успехи современного естествознания. 2007; 6: 76-8. [Mikaelin S.T. Polovye gormony i bronkhial'naia astma u zhenshchin. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia. 2007; 6: 76-8 (in Russian).]
42. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Особенности ХОБЛ у женщин. *Consilium Medicum = Врачебный Консилиум*. 2009; 3: 5-13. [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Osobennosti KHOBL u zhenshchin. Consilium Medicum = Vrachebnyi Konsilium. 2009; 3: 5-13 (in Russian).]
43. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (3): 40-50. <https://doi.org/10.17116/repro20192503140> [Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V. Problema zhenskoi seksual'nosti. Problemy reproduktcii. 2019; 25 (3): 40-50. <https://doi.org/10.17116/repro20192503140> (in Russian).]
44. Borgelt LM, Mariell CW. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. *Clin Ther* 2012; 34 (1): 37-55. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.11.006
45. Briggs P, Serrani M, Vogtlander K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016; 8: 477-87.
46. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE et al. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020; 25 (2): 98-105. DOI: 10.1080/13625187.2020.1731734
47. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 2016; 94: 328-39.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – Директор Института репродуктивной медицины, зав. отд-нием эндокринной гинекологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НИИЭ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937

Шереметьева Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог; врач акушер-гинеколог; вед. науч. сотр. отд-ния эндокринной гинекологии ФГБУ «НИИЭ эндокринологии». E-mail: s1981k@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; eLibrary SPIN: 9413-5136

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937

Ekaterina V. Sheremet'yeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: s1981k@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; eLibrary SPIN: 9413-5136

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020

14

-Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

5-8 сентября
2020 года

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

До встречи в Сочи!



StatusPraesens
profmedia



Зимний театр

+7 (499) 346 3902

praesens.ru

vk praesens

tz@praesens.ru

fb stpraesens

ig statuspraesens



Может ли Клайра® стать и её выбором?

РЕАЛЬНАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
ПРАКТИКА

- Идентичный натуральному эстроген
- Лечение ОМК*
- Снижена выраженности симптомов в безгормональном интервале¹
- Положительный профиль безопасности, подтвержденный в реальной клинической практике²

Клайра®

Группировочное наименование: Диенгест + Эстрадиола валерат и Эстрадиола валерат [набор]

Лекарственная форма и состав: Набор таблеток покрытых пленочной оболочкой. Темно-желтые таблетки – 3 мг эстрадиола валерата; розовые таблетки – 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диенгеста; бледно-желтые таблетки – 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диенгеста; красные таблетки – 1 мг эстрадиола валерата, 2 таблетки плацебо.

Показания к применению: пероральная контрацепция; терапия обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органических причин у женщин, желающих применять пероральные контрацептивы.

Противопоказания: венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе; артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт; или прородовальные состояния, в том числе, транзиторная ишемическая атака, стенокардия; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гиперомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска развития ВТЭ и АТЭ ввиду наличия множественных факторов риска или наличие одного серьезного фактора риска, как: сахарный диабет с диабетической ангиопатией, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая дислипидемия; обширные оперативные вмешательства

с длительной иммобилизацией или обширная травма; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени) в настоящее время или в анамнезе; опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез (в т. ч. подозрение на них); кровотечение из влагалища неясной этиологии; беременность (в т. ч. предполагаемая); период грудного вскармливания; гиперчувствительность к диенгесту и/или эстрадиола валерату, и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение; ожирение; дислипидемия; контролируемая артериальная гипертензия; мигрень без очаговой симптоматики; несложные заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах; боли в молочных железах, болезненность сосков, боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 29.11.2019

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Байер АГ, Германия

Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Mačas G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. J Obstet Gynaecol 2013;33:591-596. 2. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K et al. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Contraception 2016;94:328-339.

ОМК – обильные менструальные кровотечения
* Без органической патологии

Материал для специалистов здравоохранения

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7(495)234-20-00. www.bayer.ru
PP-QLA-RU-0008-1



Реклама