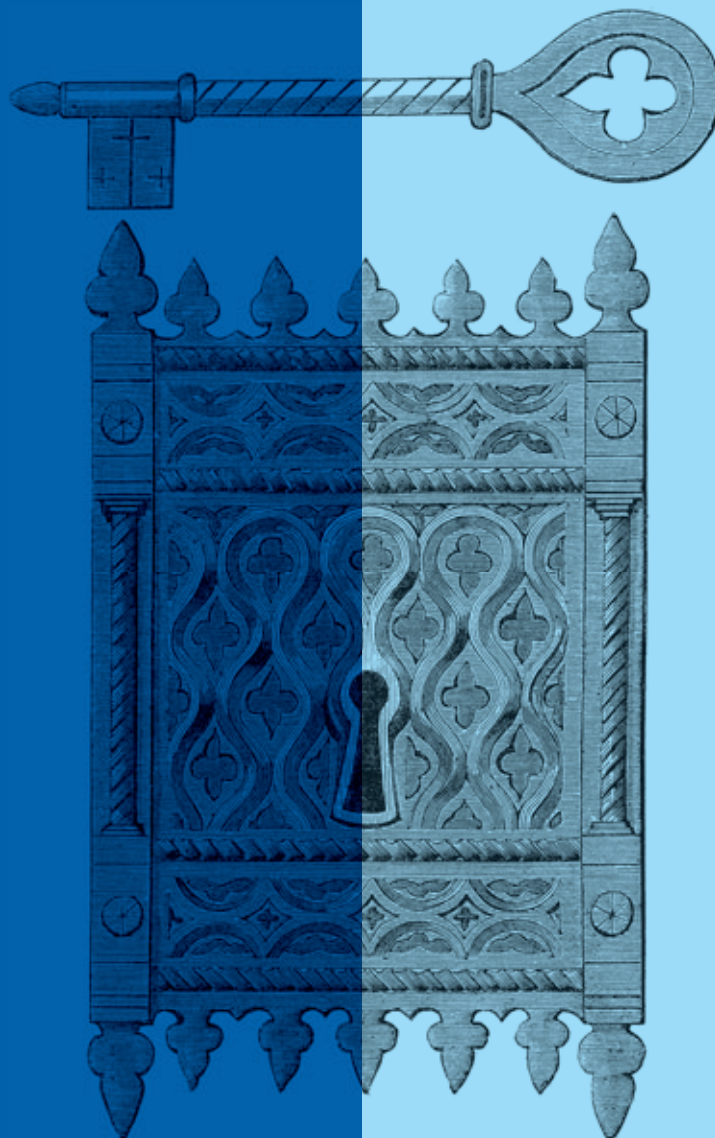


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №3, 2018



№

26

ТЕМА НОМЕРА

**«Гинекологическая
эндокринология»**



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала



Инновации
для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Выпускается с удобным аппликатором



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

тел.: +7 (499) 579-33-70

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015.

КЛОТРИМАЗОЛ 2% Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017.

Реклама.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

21 декабря 2018, Москва

Председатель

Нина Александровна Петунина, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России в ЦФО

В программе

- 60 лет метформину: достижения и клинические перспективы в повседневной практике
- Оптимизация лечения пациентов с метаболическим синдромом – залог успешной профилактики и лечения ряда кластеров, составляющих метаболический синдром
- Лечение болевых диабетических невропатий
- Изменение системы кроветворения при тиреоидной дисфункции
- Коморбидность у пациентов с сахарным диабетом
- Ожирение и остеопороз на фоне СД – есть ли связь? Возможности фармакотерапии
- Депрессии при сахарном диабете

Место проведения

Инженерный корпус Третьяковской галереи, Лаврушинский переулок, д. 12
(вход с Малого Толмачёвского переулка – дверь после церкви с надписью: «Вход для друзей музея»)
Проезд до ст. метро «Третьяковская», «Новокузнецкая»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы в 10.00

**Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по тел.: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29**

11–12
октября
МОСКВА
Holiday Inn Sokolniki

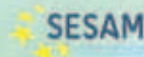
IX МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

РОСМЕДОБР – 2018

ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

VII СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ «РОСОМЕД-2018»

ОРГАНИЗАТОРЫ



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

ГЛАВНЫЕ
ТЕМЫ

- развитие непрерывного медицинского образования
- новые формы аккредитации медицинских работников
- симуляционные технологии в медицине

СПИКЕРЫ – ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ В СФЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ



**Семенова
Татьяна Владимировна,**
директор департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России



**Рошаль
Леонид Михайлович,**
президент Национальной медицинской палаты России



**Сизова
Жанна Михайловна,**
директор методического центра аккредитации специалистов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Роналд Харден,
основатель и генеральный секретарь AMEE, автор методики ОСКЭ



Дэвид Грант,
президент Европейского общества по симуляции в медицине (SESAM)



Тревора Гиббс,
директор по развитию Международной ассоциации медицинского образования AMEE

КУРС ESME
5–8 октября 2018 г.

2-й курс ESME «Ключевые навыки преподавателя медицины»
Подробнее и запись на www.amee-russia.ru

ПРЕКОНФЕРЕНС
10 октября 2018 г.

Мастер-классы в симуляционном центре «Ментор-Медикус»
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

www.rosmedobr.ru

Эффективная
фармакотерапия. 26/2018.
Эндокринология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО,

М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта «Эндокринология»

Г. МАНУКЯН

(g.manukyan@medforum-agency.ru)

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА

(e.koneva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 23 500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Диагностика и лечение новообразований молочной железы: делимся опытом 6

Тема номера «Гинекологическая эндокринология»

Л.С. СОТНИКОВА, Е.В. ГОЛУБЯТНИКОВА, Е.В. УДУТ
Вспомогательные репродуктивные технологии и их влияние на молочную железу 8

Н.Ю. КАТКОВА, О.И. ГУСЕВА, Н.В. ЛЕБЕДЕВА, О.В. КАЧАЛИНА,
Д.В. ПЕРШИН, К.А. ШАХОВА, Л.Д. АНДОСОВА, А.В. СЕРГЕЕВА
Неспецифический вагинит: новое о старом 16

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, А.Б. ЛЕТУНОВСКАЯ
Эффективность и приемлемость лечения
ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки
с применением неспецифического противовирусного препарата
растительного происхождения 20

Е.В. ЕНЬКОВА, О.В. ГАЙСКАЯ
Апоптоз-стимулирующий эффект агонистов гонадотропин-рилизинг гормона 24

Л.В. СУТУРИНА, Ю.В. ИВАНОВА
Медикаментозное лечение дисгормональных заболеваний молочной железы:
доказанное и спорное 28

В.В. КОРЕННАЯ, Е.Е. МАСС, Ю.А. КОЛОДА, Т.Н. ПОЛЕТОВА
Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему 34

А.В. МЕЛИКОВА
Гиперандрогения: мифы и реальность 40

А.Н. ОРАНСКАЯ
Гестационный сахарный диабет 46

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR,
S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,
Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,
Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,
M.V. SHESTAKOVA, O.M. SMIRNOVA,
V.A. TERESCHENKO, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Managers

G. MANUKYAN
g.manukyan@medforum-agency.ru

Ye. KONEVA
e.koneva@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: Sharing the Experience 6

Subject of Issue 'Gynecological Endocrinology'

L.S. SOTNIKOVA, Ye.V. GOLUBYATNIKOVA, Ye.V. UDUT
Assisted Reproductive Technologies and Their Influence on the Mammary Gland 8

N.Yu. KATKOVA, O.I. GUSEVA, N.V. LEBEDEVA, O.V. KACHALINA,
D.V. PERSHIN, K.A. SHAKHOVA, L.D. ANDOSOVA, A.V. SERGEYEVA
Nonspecific Vaginitis: New About Old 16

E.R. DOVLETKHANOVA, V.N. PRILEPSKAYA, A.B. LETUNOVSKAYA
Efficacy and Acceptability of Treatment of HPV-Associated Diseases
of the Cervix Uteri with the Use of a Non-Specific Antiviral Drug of Plant Origin 20

Ye.V. YENKOVA, O.V. GAYSKAYA
Apoptosis-Stimulating Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists 24

L.V. SUTURINA, Yu.V. IVANOVA
Pharmacological Treatment of Dyshormonal Benign Breast Disease:
Evident and Controversial 28

V.V. KORENNAYA, Ye.Ye. MASS, Yu.A. KOLODA, T.N. POLETOVA
Hyperplastic Endometrial Processes: the New Approach to the Problem 34

A.V. MELIKOVA
Hyperandrogenia: Myths and Reality 40

A.N. ORANSKAYA
Gestational Diabetes Mellitus 46



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения в клинической практике¹
- Оптимальный фармакологический профиль²
- Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений²



1. Инструкция по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacoether 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и переходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземблических осложнений в травматологии и ортопедии [утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015], Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2, 4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок 5.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU_218-01-2017. Утверждено в печать 07.2017

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Диагностика и лечение новообразований молочной железы: делимся опытом

В Федеральном научно-клиническом центре ФМБА России 4 октября 2018 г. пройдет семинар, посвященный методам ранней диагностики и лечения новообразований молочной железы, а также возможностям послеоперационной эстетической коррекции.

Федеральный научно-клинический центр ФМБА России приглашает всех женщин, столкнувшихся с проблемой новообразований в молочной железе, посетить лекции ведущих хирургов и онкологов центра. Основное внимание будет уделено таким темам, как новые методы диагностики и лечения рака молочной железы, способы

послеоперационной эстетической коррекции. Злокачественные новообразования молочной железы – наиболее часто встречающаяся форма рака. По статистике, в России у каждой пятой женщины диагностирован рак молочной железы. Не менее распространены и доброкачественные узловые образования, которые в отсутствие лечения могут переродиться в злокачественные.

За последние годы достигнуты большие успехи в области диагностики и лечения указанных патологий. В настоящее время рак молочной железы уже не относится к неизлечимым заболеваниям. В ряде случаев его удается излечить полностью. Кроме того, современные технологии позволяют сохранить красоту и сексуальную привлекательность пациенток. ☺

Источник: www.fnkc-fmba.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

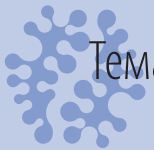
4–5 октября 2018 г.
Москва



ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

Промышленная
медицина:
вопросы
профилактики,
диагностики,
лечения и
реабилитации

prommed.confreg.org



¹ Сибирский
государственный
медицинский
университет

² Научно-
исследовательский
институт
фармакологии
и регенеративной
медицины
им. Е.Д. Гольдберга

Вспомогательные репродуктивные технологии и их влияние на молочную железу

Л.С. Сотникова¹, Е.В. Голубятникова¹, Е.В. Удуд²

Адрес для переписки: Лариса Степановна Сотникова, sotnikova-larisa@mail.ru

Представлены результаты рандомизированного исследования с участием 140 пациенток с трубным бесплодием в сочетании с дисгормональной дисплазией молочной железы или без таковой, у которых попытка проведения индукции суперовуляции в рамках программы экстракорпорального оплодотворения оказалась неудачной. Установлено, что после указанной процедуры увеличивается количество больных с патологией молочной железы, а также достоверно повышается уровень пролактина, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона и эстрадиола. Кроме того, показан протективный эффект препарата Мастодинон®.

Ключевые слова: гинекология, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, доброкачественная дисплазия молочной железы, Мастодинон

В настоящее время в России лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) активно поддерживается на государственном уровне. Одним из основных является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с применением протоколов индукции суперовуляции. Однако, несмотря на признание высокой эффективности ВРТ, вопрос безопасности такого способа лечения бесплодия в отношении молочной железы остается спорным.

Возрастание заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) может быть связано с увеличением частоты развития доброкачественной дисплазии молочной железы

(ДДМЖ). Последняя диагностируется у 60–70% женщин с гинекологической патологией. Так, при диффузных формах ДДМЖ (код N60 по Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра) рак молочной железы развивается в три – пять раз чаще, чем в отсутствие указанной патологии, а при узловых формах – в 30–40 раз [1–3]. Бесплодие также признано одним из факторов риска развития рака молочной железы.

Для некоторых пациенток единственным методом лечения трубного бесплодия (код N97.1 по МКБ-10) является выполнение программ ВРТ, а именно ЭКО.

На сегодняшний день информации о влиянии ВРТ на состояние

молочной железы крайне мало – три отечественные работы [4–6] и 170 зарубежных [7–12]. Приходится констатировать, что анализ доступной литературы не дает однозначного ответа на вопрос о роли ВРТ в увеличении риска развития патологий молочной железы, в частности РМЖ. В то же время следует отметить, что отбор участников и дизайн исследований были противоречивыми, группы сравнения неравноценными, проводилась оценка только отдаленных результатов, не дифференцировалась патология молочной железы. Поэтому актуальность изучения состояния молочной железы и гормонального фона у пациенток с бесплодием после ЭКО, а также возможностей своевременной терапии и реабилитации больных по-прежнему сохраняется.

Цель исследования – оценить состояние молочной железы и гормонального статуса женщин с трубным бесплодием до и после неудачной попытки ЭКО, а также эффективность препарата Мастодинон® при лечении ДДМЖ и подготовке к индукции овуляции.

Материал и методы

С 2010 по 2016 г. в отделении репродуктивных технологий Томского областного перинатального центра обследовано 1500 пациенток с бесплодием.

Структура женского бесплодия оценивалась с помощью стандар-



тизированного протокола обследования бесплодной пары, разработанного группой экспертов Всемирной организации здравоохранения [13].

Структура патологий молочной железы до и после проведения ВРТ ЭКО анализировалась исходя из эхоскопических характеристик молочных желез и гормонального статуса больных.

Для верификации диагноза ДДМЖ использовали BI-RADS (Breast Imaging – Reporting and Data System – Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы) и клиничко-рентгенологическую классификацию Н.И. Рожковой (1993) [14].

Критериями включения в исследование стали:

- ✓ возраст от 24 до 35 лет;
- ✓ наличие только одного фактора бесплодия – патологии маточных труб;
- ✓ отсутствие нарушений менструального цикла и гинекологической патологии;
- ✓ отсутствие эндокринной и соматической патологии;
- ✓ отсутствие узловых форм ДДМЖ;
- ✓ применение единого протокола стимуляции овуляции – рекомбинантными гонадотропинами без предварительной десенсилизации гипофиза;
- ✓ неудачная попытка индукции суперовуляции по программе ЭКО.

Было отобрано 140 пациенток с трубным бесплодием, дисгормональной дисплазией молочной железы или без таковой и неудачной попыткой индукции суперовуляции по программе ВРТ ЭКО. Участники исследования случайным образом были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 108 женщин с диффузной ДДМЖ второй категории по BI-RADS, контрольную группу – 32 пациентки без патологии молочной железы.

Молочные железы обследовали в первую фазу менструального цикла (на пятый – десятый день) перед применением протокола

стимуляции суперовуляции и через три месяца после неудачной попытки ЭКО. Для этого проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) линейным датчиком 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования (аппарат SONIX, США).

Результаты, полученные при использовании методов лучевой диагностики, обрабатывались автоматически с помощью разработанного нами диагностического алгоритма (патент РФ № 2452389 от 10.06.2012 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией»).

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, общего тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. T_3), свободного тироксина (св. T_4), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови определяли в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Для этого применяли иммуноферментный анализ с использованием стандартных наборов компании Hoffmann La Roche (Франция).

Значения прогестерона в сыворотке крови оценивали во вторую фазу менструального цикла (на 20–22-й день).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica Windows (2000, версия 6.0) фирмы Statsoft Inc. и пакета программ Microsoft Excel (2006) корпорации Microsoft [15].

В рамках исследования также оценивалась эффективность растительного препарата Мастодинон® (компания «Бионорика СЕ», Германия) при ДДМЖ.

Основным компонентом препарата Мастодинон® является экстракт плодов прутняка обыкновенного

BN0 1095 (лат. *Vitex agnus-castus*). Плоды прутняка обыкновенного широко применяются при расстройстве менструального цикла, аменорее, недостаточности лютеиновой фазы, предменструальном синдроме (ПМС).

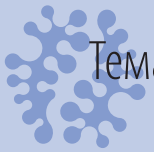
Помимо прутняка обыкновенного в состав препарата входят активные компоненты стеблелиста василистниковидного, фиалки альпийской, грудوشника горького, ириса разноцветного и тигровой лилии. Для лечения фиброзно-кистозной болезни препарат Мастодинон® используется с 1975 г. Основной механизм его действия заключается в стимулировании дофаминовых D2-рецепторов передней доли гипофиза. Вследствие этого снижается секреция пролактина, что приводит к регрессу патологических процессов в молочной железе при мастопатии и ПМС.

В клинических исследованиях продемонстрирован также антиоксидантный эффект препарата [6], а в условиях *in vitro* – способность его основного компонента взаимодействовать с опиоидными рецепторами [16–20].

Наши многолетние исследования показали наличие у препарата дополнительных положительных свойств, а именно: восстановление функционального состояния вегетативной нервной системы, устранение надпочечниковой дисфункции за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола, регуляция метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрогена и улучшения соотношения «2-ОНЕ1/16-альфаОНЕ1», повышение синтеза интерлейкина 10, снижение продукции фактора некроза опухоли альфа.

Указанные эффекты препарата Мастодинон® обуславливают его назначение для защиты молочной железы от нежелательных эффектов комбинированных пероральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии [21].

В эту часть исследования были включены 150 пациенток репродуктивного возраста (от 24 до



35 лет) с ДДМЖ и трубным бесплодием. 90 участниц были распределены на три равноценные группы: с железистой, кистозной, фиброзной формами ДДМЖ. Они принимали Мастодинон® по 30 капель два раза в день (в соответствии с инструкцией) в течение 12 недель. Далее следовал период наблюдения – до 24 недель (шесть месяцев). Помимо основной группы была сформирована группа сравнения. В нее вошли 30 пациенток с ДДМЖ, не получавших консервативного лечения. Контрольную группу составили 30 женщин без соматических, маммологических и гинекологических патологий. Женщины контрольной и основной групп были сопоставимы по возрасту. Для пациенток с ДДМЖ дизайн исследования предполагал четыре визита: первый – до начала исследования, второй – в начале лечения, третий – через три месяца от начала лечения, четвертый – через три месяца после неудачной попытки ЭКО. Индукция овуляции проводилась в следующем цикле по окончании трехмесячного курса терапии.

Результаты

Согласно результатам УЗИ, проведенного до ЭКО, у 32 (22%) пациенток отсутствовала патология молочной железы, у 50 (36%) диагностирована ДДМЖ с преобла-

данием железистого компонента, у 29 (21%) – ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента и у 29 (21%) женщин – ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (рисунок).

Повторное обследование было проведено только через три месяца, так как учитывался период, необходимый для адаптации после гормональной нагрузки и реакции вегетативной нервной системы на наступление беременности. Патология молочной железы отсутствовала только у десяти (7%) больных, ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлена у 65 (47%), с преобладанием кистозного компонента – у 35 (25%) и преобладанием фиброзного компонента – у 30 (21%) пациенток (см. рисунок).

Необходимо отметить, что правильная интерпретация эхокопических данных, а также определение формы ДДМЖ по-прежнему остаются актуальной проблемой для специалистов ультразвуковой диагностики. Показатели обследования в виде абсолютных значений признаков вводились в разработанный нами диагностический алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. Их математическая обработка показала, что основными объективными критериями для установления формы ДДМЖ по классификации Н.И. Рожковой является толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя [22].

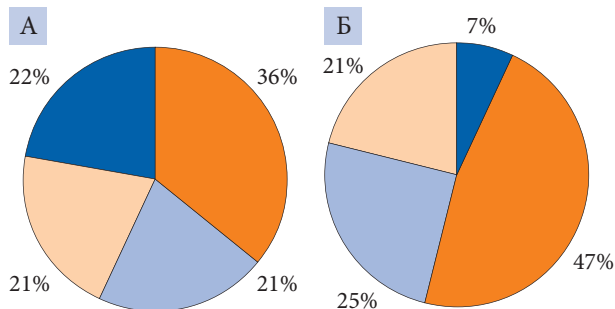
Исходно у больных ДДМЖ с преобладанием железистого компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($18,53 \pm 0,53$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($16,62 \pm 0,12$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. При ДДМЖ с преобладанием железистого компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($18,53 \pm 0,53$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($16,62 \pm 0,12$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. При ДДМЖ с преобладанием железистого компонента толщина фиброгландулярного слоя была повышена ($18,53 \pm 0,53$ мм), а толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки снижена – $3,87 \pm 0,56$ и $2,37 \pm 0,53$ мм соответственно. Эти показатели статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы.

обнаружены у 70% пациенток, в одной – у 30%, их средний диаметр составил 5 [4–7] мм. Кроме того, у этих больных была снижена толщина ретромаммарного слоя – $4,30 \pm 0,42$ мм (по сравнению с участницами без патологии молочной железы, $p < 0,05$). У пациенток с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента отмечались резкое повышение эхогенности железистой ткани, перидуктальный фиброз и фиброзирование связок Купера. Однако статистически значимых различий в отношении толщины премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя между этими больными и пациентками контрольной группы не получено ($p > 0,05$).

Согласно результатам УЗИ, через три месяца после неудачной попытки ЭКО у пациенток без патологии молочной железы статистически значимо ($p < 0,05$) повысилась толщина фиброгландулярного слоя ($16,62 \pm 0,12$ мм). Аналогичная тенденция наблюдалась у женщин с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента. Увеличение толщины фиброгландулярного слоя оказалось статистически значимым относительно исходных значений ($p < 0,05$) – $23,24 \pm 0,44$ мм. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента статистически значимых изменений относительно исходных показателей не выявлено, однако средний диаметр кист увеличился до 8 [6–9] мм. В 80% случаев кисты были обнаружены в обоих молочных железах. В случае ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента толщина премаммарной и ретромаммарной клетчатки, а также фиброгландулярного слоя достоверно не изменилась ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, после неудачной попытки ЭКО возросло число пациенток с патологией молочной железы. Перераспределение произошло за счет увеличения количества женщин с ДДМЖ с преобладанием железистого

- ДДМЖ с железистым компонентом
- ДДМЖ с кистозным компонентом
- ДДМЖ с фиброзным компонентом
- Отсутствие патологии молочной железы



Структура патологий молочной железы у женщин с трубным бесплодием до проведения ЭКО (А) и через три месяца после неудачной попытки (Б)



и кистозного компонентов. Полученные данные свидетельствуют, что ВРТ ЭКО оказывает влияние на состояние молочной железы.

Изменения в тканях молочных желез при ДДМЖ напрямую зависят от гормональных изменений в организме, поэтому одновременно исследовали гормональный статус участниц.

Исходно в основной группе зафиксировано повышение уровня ФСГ, ТТГ, эстрадиола и пролактина. Различия между основной и контрольной группами по данным показателям оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Через три месяца после неудачной попытки ЭКО в обеих группах уровни данных гормонов статистически значимо ($p < 0,05$) увеличились (табл. 2). В то же время в отношении уровня ЛГ, общего тестостерона, ДГЭА-С, 17-оксипрогестерона, СССГ, св. T_3 , св. T_4 , АКТГ, кортизола, прогестерона и АТ-ТПО статистически значи-

мых различий между группами и исходными значениями не зафиксировано ($p > 0,05$).

Выявление и лечение ДДМЖ согласно приказам Минздрава России № 572н от 01.11.2012 и № 915 от 15.11.2012 входит в обязанности акушера-гинеколога. Разработанный нами способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией позволяет не только диагностировать форму ДДМЖ в любом возрасте, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Для оценки эффективности растительного препарата Мастодинон® при ДДМЖ также была использована разработанная нами математическая модель.

Сумма всех диагностических коэффициентов составила -3,005674202, что меньше порогового значения -1,264262505. Анализ полученных результатов показал, что

ошибка риска составляет 0,3–0,7 при 95%-ном доверительном интервале. Следовательно, состояние молочных желез у пациенток с ДДМЖ после применения препарата Мастодинон® было таким же, как у здоровых женщин (контрольная группа) (табл. 3).

Обсуждение результатов

Принципиальным отличием нашего исследования стали его дизайн и критерии формирования групп. Пациентки имели только один фактор бесплодия – трубный, хороший овариальный резерв и не имели эндокринной и соматической патологий. Состояние молочных желез оценивалось до и после неудачной попытки ЭКО с использованием единого протокола стимуляции супероолюции.

Через три месяца после неудачной попытки ЭКО количество пациенток с патологией молочной железы увеличилось.

Таблица 1. Динамика эхографических показателей у пациенток с трубным бесплодием, мм ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки без патологии молочной железы (n = 32)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО
Толщина кожных покровов	1,67 ± 0,05	1,72 ± 0,16	1,68 ± 0,06	1,67 ± 0,06	1,64 ± 0,07	1,64 ± 0,06	1,70 ± 0,03	1,70 ± 0,03
Толщина премаммарной клетчатки	6,69 ± 0,97	6,55 ± 0,53	3,87 ± 0,56*	3,46 ± 0,54	5,65 ± 0,57	5,74 ± 0,56	8,32 ± 0,53	8,26 ± 0,54
Толщина фиброгландулярного слоя	10,62 ± 0,55	16,62 ± 0,12**	18,53 ± 0,53*	23,24 ± 0,44**	11,79 ± 0,52	11,70 ± 0,51	10,60 ± 0,56	10,69 ± 0,58
Толщина ретромаммарной клетчатки	6,09 ± 0,43	6,15 ± 0,40	2,37 ± 0,53*	2,24 ± 0,33	4,30 ± 0,42*	4,37 ± 0,41	5,90 ± 0,36	6,03 ± 0,35

* Различие показателей между контрольной и основной группами до ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие показателей до и после ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика уровней гормонов в сыворотке крови у пациенток с трубным бесплодием ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки без патологии молочной железы (n = 32)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО	до ЭКО	после ЭКО
ФСГ, мЕд/л	3,83 ± 0,24	8,55 ± 0,41*	5,21 ± 0,41**	9,32 ± 0,13*	6,23 ± 0,34**	9,92 ± 0,15*	5,93 ± 0,56**	9,67 ± 0,15*
ТТГ, мЕд/л	1,70 ± 0,12	2,07 ± 0,04*	2,32 ± 0,06**	3,36 ± 0,03*	2,79 ± 0,17**	3,30 ± 0,12*	2,54 ± 0,07**	3,18 ± 0,08*
Пролактин, мЕд/л	277,96 ± 15,80	517,54 ± 22,43*	587,00 ± 18,96**	677,45 ± 13,38*	599,55 ± 24,49**	691,90 ± 15,74*	684,13 ± 21,95**	773,00 ± 12,06*
Эстрадиол, нмоль/л	0,33 ± 0,03	0,56 ± 0,05*	0,47 ± 0,04**	0,89 ± 0,08*	2,43 ± 0,05**	0,95 ± 0,05*	0,66 ± 0,17**	0,76 ± 0,06*

* Различие показателей до и после ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

** Различие показателей между контрольной и основной группами до ЭКО статистически значимо ($p < 0,05$).

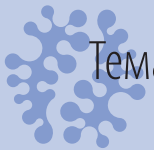


Таблица 3. Оценка эффективности препарата Мастодион® у пациенток с трубным бесплодием и патологией молочной железы, мм ($X \pm t$)

Показатель	Пациентки с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 30)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 30)		Пациентки с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 30)		Пациентки контрольной группы (n = 30)
	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	до лечения перед ЭКО	после терапии ДДМЖ	
Толщина преаммарной клетчатки	4,87 ± 0,56	3,20 ± 0,48*	5,65 ± 0,57	4,05 ± 0,35*	8,32 ± 0,53	5,02 ± 0,35*	3,18 ± 0,97
Толщина фиброгландулярного слоя	18,53 ± 0,53	11,73 ± 0,43*	11,79 ± 0,52	10,29 ± 0,51*	10,60 ± 0,56	10,08 ± 0,52	10,25 ± 0,45
Толщина ретроаммарной клетчатки	2,37 ± 0,38	2,26 ± 0,32	4,37 ± 0,42	3,05 ± 0,48*	5,90 ± 0,36	3,75 ± 0,32*	2,09 ± 0,43

* Различие показателей между подгруппами основной группы до лечения перед ЭКО и после терапии ДДМЖ статистически значимо ($p < 0,05$).

Анализ структуры ДДМЖ у этой категории пациенток показал, что увеличение заболеваемости произошло за счет ДДМЖ с преобладанием железистого и кистозного компонентов.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что гормональные препараты, применяемые при стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО, оказывают негативное влияние на состояние молочной железы. В частности, они повышают риск развития не только диффузной доброкачественной дисплазии, но и потенциально РМЖ.

При оценке особенностей гормонального статуса перед и после цикла стимуляции у всех пациенток с трубным бесплодием выявлены однонаправленные изменения уровней гормонов, патогенетически связанных с формированием доброкачественной патологии молочной железы и применяемым препаратом рекомбинантного ФСГ. Это также подтверждает, что стимуляция суперовуляции в цикле ЭКО, оказывая влияние на репродуктивную систему, значимо повышает уровни ФСГ, ТТГ, эстрадио-

ла и особенно пролактина. Эта тенденция сохраняется в течение трех месяцев после неудачной попытки ЭКО. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возникновении гормонального дисбаланса, что и приводит к изменениям в тканях молочной железы и развитию доброкачественной дисплазии. Известно, что пролактин в отличие от других гипофизарных гормонов обладает большим количеством биологических эффектов. Повышение его уровня в крови ассоциируется с риском развития РМЖ [23].

В то же время увеличение в структуре патологий молочной железы после ВРТ доли ДДМЖ с преобладанием железистого компонента свидетельствует о хорошем прогнозе при проведении терапии.


Препарат Мастодион® продемонстрировал высокую эффективность при диффузной доброкачественной дисплазии молочной железы. Значимыми объективными критериями оценки эффективности стали клинические симптомы и эхографические показатели (толщина преаммарной и ретроаммарной

клетчатки, а также фиброгландулярного слоя).

Разработанная нами математическая модель позволила не только максимально объективно провести диагностику ДДМЖ, но и оценить эффективность проводимой терапии. Полагаем, что использование данной модели поможет существенно ускорить и облегчить работу специалистов практического здравоохранения.

Результаты исследования также продемонстрировали, что отсутствие терапии перед циклами суперовуляции в рамках программы ЭКО у пациенток с ДДМЖ и трубным бесплодием приводит к прогрессированию эхографических характеристик заболевания.

Заключение

При подготовке пациенток к программе ЭКО, а также после неудачной попытки его проведения требуется не только обследование молочных желез, но и лечение выявленной доброкачественной патологии. Для терапии ДДМЖ, а также для защиты молочных желез перед циклом индукции овуляции можно использовать препарат Мастодион®. 

Литература

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. Т. 14. № 1. С. 12–16.
2. Молочные железы и гинекологические болезни / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2013.
3. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 1. С. 3–6.



Bionorica®

Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

Мастодион®



Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02



- ✓ Способствует нормализации гормонального фона
- ✓ Устраняет боли в молочных железах
- ✓ Улучшает самочувствие в период «критических дней»

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

РЕКЛАМА



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



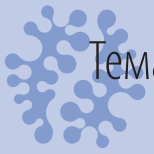
Стеблелист василистник
василистник



Лилия тигровая



Чилибуха игнация



4. Зинеева С.С. Влияние стимуляции суперовуляции на состояние молочных желез при использовании экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.
5. Алибахишова Ф.К. Влияние индукторов овуляции на состояние молочных желез у женщин с различными факторами бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
6. Солопова А.Е., Матхев С., Абдураимов А.Б. и др. Рак молочной железы у женщины после повторного экстракорпорального оплодотворения // REJR. 2012. Т. 2. № 3. С. 89–94.
7. Fei C., Deroo L.A., Sandler D.P., Weinberg C.R. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study // J. Natl. Cancer Inst. 2012. Vol. 104. № 13. P. 1021–1027.
8. Jensen A., Sharif H., Svare E.I. et al. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. Vol. 16. № 7. P. 1400–1407.
9. Stewart L.M., Holman C.D., Hart R. et al. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. № 2. P. 334–340.
10. Lerner-Geva L., Keinan-Boker L., Blumstein T. et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women // Breast Cancer Res. Treat. 2006. Vol. 100. № 2. P. 201–212.
11. Pappo I., Lerner-Geva L., Halevy A. et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15. № 4. P. 1048–1055.
12. Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review // Int. J. Fertil. Womens Med. 2005. Vol. 50. № 6. P. 259–266.
13. Infections, pregnancies, and infertility: perspectives on prevention. World Health Organization // Fertil. Steril. 1987. Vol. 47. № 6. P. 964–968.
14. Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС // Маммология. 2007. № 3. С. 21–25.
15. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003.
16. Kilicdag E.B., Tarim E., Bagis T. et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2004. Vol. 85. № 3. P. 292–293.
17. Halaška M., Beleš P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study // Breast. 1999. Vol. 8. № 4. P. 175–181.
18. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L // Biochem. Pharmacol. 2011. Vol. 81. № 1. P. 170–177.
19. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclical mastalgia: results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study // Geburtsh Frauenheilk. 1997. Vol. 57. P. 569–574.
20. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании препарата Мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 1–3.
21. ЭльАкад Е.В., Сотникова Л.С., Удут Е.В. и др. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25. № 4-2. С. 105–107.
22. Тонких О.С., Сотникова Л.С., Гергет О.М., Удут Е.В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор.Ру. 2015. № 1 (102). С. 17–20.
23. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований // Акушерство и гинекология. 2015. № 12. С. 46–50.

Assisted Reproductive Technologies and Their Influence on the Mammary Gland

L.S. Sotnikova¹, Ye.V. Golubyatnikova¹, Ye.V. Udut²

¹ Siberian State Medical University

² Ye.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Contact person: Larisa Stepanovna Sotnikova, sotnikova-larisa@mail.ru

The results of randomized study involving 140 patients with tubal infertility in combination with benign breast disease or without this pathology are presented. All of these patients had unsuccessful attempt of induction of superovulation within the in vitro fertilization programme. It was found that the number of patients with breast pathology after this procedure increases, as well as significantly increases the level of prolactin, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and estradiol. In addition, the protective effect of Mastodynon® was shown.

Key words: gynecology, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, benign breast dysplasia, Mastodynon

IX Международный научный конгресс «ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»



24–27 октября 2018 г.
Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Организаторы конференции

Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга
и Северо-Западного региона
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН

Президент конгресса

Айламазян Эдуард Карпович,
лауреат премии Правительства РФ,
заслуженный деятель науки РФ,
академик Российской академии наук,
доктор медицинских наук,
профессор

Основные направления программы конгресса

- ✓ Хирургическое и комбинированное лечение эндометриоза
- ✓ Миома матки: сегодняшний день и перспективы
- ✓ Инновации в онкогинекологии
- ✓ Хирургия тазового дна
- ✓ Хирургическая анатомия малого таза у женщин
- ✓ Хирургические технологии при невынашивании беременности
- ✓ Осложнения и типичные ошибки при гинекологических операциях
- ✓ Сестринское дело в современной оперативной гинекологии

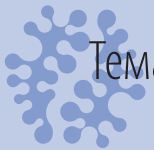
В рамках конгресса запланированы преконгресс-курсы (1 день). Официальная часть конгресса продлится 3 дня. Отведены дополнительно 4 зала для проведения сателлитных симпозиумов и круглых столов в рамках конгресса. Запланирована выставка фармацевтической продукции и медицинской техники. LIVE-трансляции операций будут осуществляться параллельно из 3 операционных в 3 зала конгресса в режиме non-stop.

Организационный комитет конгресса:

Телефон +7 (812) 328-70-93

E-mail: gcongressott@gmail.ru

Подробнее о мероприятии: <http://congress-ott.ru/>



Приволжский
исследовательский
медицинский
университет,
Нижний Новгород

Неспецифический вагинит: новое о старом

Н.Ю. Каткова, О.И. Гусева, Н.В. Лебедева, О.В. Качалина, Д.В. Першин,
К.А. Шахова, Л.Д. Андосова, А.В. Сергеева

Адрес для переписки: Надежда Юрьевна Каткова, katkova_nu@inbox.ru

Представлены результаты сравнительного исследования клиничко-лабораторной эффективности различных схем терапии неспецифического вагинита. Показано, что комбинация препаратов Полижинакс и Фемилекс эффективно купирует клинические симптомы, способствуя более быстрому восстановлению лактофлоры влагалища, снижению общей бактериальной массы и количества аэробной и анаэробной флоры, а также статистически достоверно уменьшает частоту рецидивов.

Ключевые слова: неспецифический вагинит, рецидив, Полижинакс, Фемилекс

Проблеме неспецифических вагинитов посвящено множество трудов в современной гинекологии [1–3]. Однако наблюдаемый рост числа женщин с так называемым вагинальным синдромом [4] требует и совершенствования диагностики, и концептуальной новизны фармакотерапии.

Диагноз инфекций или заболеваний, ассоциированных с нарушением индивидуального биотопа: кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза, аэробного неспецифического вагинита и инфекций, передаваемых половым путем, нуждается в подтверждении микроскопическим анализом влагалищного мазка, рН-метрией вагинального содержимого, а также исследованием с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

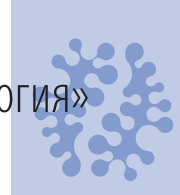
По мнению многих авторов, в настоящий момент наметилась устойчивая тенденция сдержанного отношения к монопрепаратам с одним действующим веществом против одного вида возбудителей [2, 5]. Их место занимают антисептики и комбинированные лекарственные средства с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопротозойного действия. Необходимо отметить, что и это не всегда приводит к успеху из-за формирования микробных биопленок.

Как известно, слизистая оболочка женских половых путей вместе со слизистым секретом создает мощный физический и иммунологический барьер, который способен предотвращать инфицирование [3]. Важное с точки зрения

защиты от патогенов свойство цервикагинальной слизи – рН среды (кислотность влагалища, как правило, колеблется от 3,8 до 4,6). Низкий рН поддерживается за счет *Lactobacillus*, в норме доминирующих в вагинальном содержимом женщин репродуктивного возраста и производящих молочную и уксусную кислоту. Возраст, фаза менструального цикла, сексуальная активность, средства контрацепции – факторы, которые могут приводить к стойкому увеличению рН влагалищного содержимого, стимулируя рост условно патогенной флоры и вызывая воспалительную реакцию.

Таким образом, использование только этиотропных противовоспалительных средств без коррекции рН влагалищного содержимого не исключает возможности рецидивов неспецифических вагинитов. В связи с вышесказанным наиболее перспективным представляется одновременное или последовательное применение методов восстановления рН влагалищного биотопа. Известно, что молочная кислота в современной лекарственной форме в виде вагинальных суппозиториях (Фемилекс) способствует:

- восстановлению и поддержанию нормальных показателей рН и флоры влагалища;
- подавлению роста кислотоустойчивой патогенной и условно патогенной флоры;



- повышению естественной защиты влагалища от генитальных инфекций.

Рецидивирование и стойкое нарушение микробиоценоза могут быть связаны с образованием биопленок, которые значительно меняют степень адгезии бактерий к поверхности эпителия влагалища. Биопленки характеризуются низкой метаболической активностью, ограниченным кислородопотреблением и развитием лекарственной устойчивости. Назначение молочной кислоты в виде вагинальных свечей дает возможность увеличить проницаемость биопленок и сделать доступными для патогенной терапии большинство микроорганизмов. Дальнейшее восстановление кислотности влагалища после местного лечения позволяет избавиться от рецидивов вульвовагинитов.

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии неспецифического вагинита на основании динамики клинических и лабораторных показателей.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 50 пациенток репродуктивного возраста с клиническими проявлениями неспецифического вагинита.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 45 лет;
 - подтвержденный клинически и лабораторно диагноз «неспецифический вагинит»;
 - информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола.
- Критерии исключения:
- кандидозный вульвовагинит;
 - инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, трихомоноз, острый генитальный герпес, хламидиоз);
 - индивидуальная непереносимость компонентов препаратов;
 - психические заболевания, алкоголизм и наркомания;
 - активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани;

- злокачественные заболевания;
- отсутствие готовности к сотрудничеству.

Исследование проводилось на базе ООО «РОСТ-Медицина НН» (Нижний Новгород) с октября 2016 г. по май 2017 г. Пациентки путем свободной сплошной слепой выборки были рандомизированы в две группы. Группу сравнения составили 25 женщин, которым после установления факта неспецифического вагинита была назначена терапия препаратом Полижинакс по одной вагинальной капсуле один раз в сутки в течение 12 дней. В основную группу вошли 25 пациенток с неспецифическим вагинитом, которые получали Полижинакс по той же схеме и одновременно Фемилекс (молочную кислоту) по одной вагинальной свече на ночь в течение десяти дней.

Диагноз неспецифического вагинита ставился на основании жалоб пациенток (обильные влагалищные выделения, диспареуния, зуд, жжение), клинических проявлений (отек и гиперемия слизистой влагалища), данных микроскопического исследования влагалищного содержимого (соотношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия влагалища более чем 1:1). В качестве дополнительных методов использовались измерение pH влагалищного содержимого и исследование биоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени «Фемофлор 16». Эффективность лечения оценивалась через два дня после окончания терапии, то есть на 14-й день наблюдения, по таким показателям, как выраженность и динамика субъективных жалоб, объективных клинических симптомов (гиперемии, отека слизистой влагалища, вагинальных выделений) и лабораторных показателей (качественного и количественного состава влагалищной микрофлоры, содержания лактобацилл). Кроме того, определялся уровень pH, а также подсчитывалось количество рецидивов за три

месяца после окончания курса терапии.

Анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica ver. 10 (StatSoft Russia). Для определения достоверности различий между исследуемыми группами рассчитывали критерий Манна – Уитни. Для оценки качественных признаков применяли χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 – двусторонний точный критерий Фишера (p). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Возраст пациенток варьировался от 18 до 45 лет. Средний возраст участниц обеих групп ($32,8 \pm 4,3$ года) был сопоставимым ($p > 0,05$). При оценке весо-ростовых показателей обнаружено, что более 2/3 женщин обеих групп имели достаточно высокий индекс массы тела (среднее значение – $27,4 \pm 2,7$ кг/м²) (группы статистически значимо не отличались, $p > 0,05$). Следует отметить, что, по данным Э.Э. Петерсена и соавт., именно избыточный вес является фактором риска возникновения инфекций нижнего отдела генитального тракта [6].

При изучении особенностей акушерско-гинекологического анамнеза выяснилось, что в обеих группах с одинаковой частотой ($p > 0,05$) встречались нарушения менструального цикла как по типу аномальных маточных кровотечений, так и по типу гипоменструального синдрома (40 и 44% соответственно). Полученные данные согласуются с мнением ряда авторов о нарушениях менструального цикла и сопутствующей гиперэстрогении как факторах риска развития воспалительных заболеваний влагалища [1, 7]. Средний возраст начала половой жизни составил $16,5 \pm 2,3$ года. Воспалительными заболеваниями органов малого таза страдали 60% обследованных.

Анализ экстрагенитальных заболеваний показал, что наиболее часто в обеих группах встречались

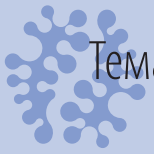


Таблица 1. Частота встречаемости жалоб у пациенток с неспецифическим вагинитом

Жалоба	Группа сравнения (n = 25)		Основная группа (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
Патологические выделения из влагалища	25	100	25	100
Диспареуния	11	44	10	40
Зуд, жжение	20	80	21	84
Неприятный запах	5	20	6	24

Таблица 2. Состояние влагалищной флоры у пациенток с неспецифическим вагинитом до лечения по данным исследования «Фемофлор 16»

Показатель	Группа сравнения (n = 25)	Основная группа (n = 25)
Содержание бактериальной массы, Log	12,4 ± 1,3	12,0 ± 0,7
Количество лактобацилл, Log	3,2 ± 0,9	3,6 ± 1,1
Количество аэробных и анаэробных микроорганизмов, Log	7,0 ± 1,2	7,4 ± 1,0
pH влагалищного содержимого	4,8 ± 1,3	4,6 ± 1,1

хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (50%) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (46%). С нашей точки зрения, поражение слизистых всех органов универсально и имеет схожие механизмы формирования повреждения эпителия. Жалобы пациенток при обращении за медицинской помощью были типичными и сводились к патологическим выделениям, диспареунии, зуду, жжению во влагалище (табл. 1). Несмотря на отсутствие

критериев постановки диагноза бактериального вагиноза (критериев Амсея), часть пациенток отмечала неприятный запах выделений. При микроскопическом исследовании мазков у всех женщин обеих групп обнаружено большое количество грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и сниженное количество лактобактерий. Соотношение «лейкоциты – эпителиальные клетки» было выше чем 1:1. Результаты исследования «Фемофлор 16» показали увеличение бактериальной массы, которая составила в среднем 12,2 ± 1,2 Log (в норме 6–9 Log) без различий по группам (p > 0,05). Наблюдался выраженный дефицит лактобацилл – до 3,4 ± 1,3 Log (в норме 6–9 Log), а количество аэробных и анаэробных микроорганизмов составило 7,2 ± 1,7 Log (в норме меньше 3 Log). Дефицит нормальной флоры привел к повышению pH влагалищного содержимого, которое у 54% женщин оказалось более 4,6 (табл. 2).

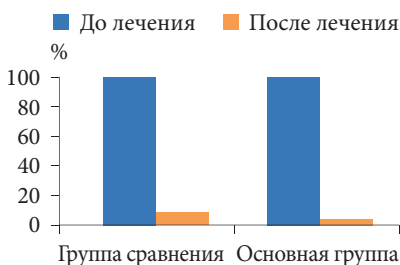


Рис. 1. Частота отека и гиперемии слизистой влагалища у пациенток с неспецифическим вагинитом

При назначении терапии пациенткам был разъяснен режим приема препаратов и необходимость правильного и полного использования указанных лекарственных средств. Следует подчеркнуть, что ни одна пациентка не выбыла из исследования, все предписания врача выполнены полностью. Данный факт свидетельствует о высокой комплаентности. Кроме того, в выборке не зарегистрировано нежелательных явлений. Две пациентки группы сравнения, получавшие монотерапию Полижинаксом, жаловались на дискомфорт во влагалище в течение первых двух дней терапии. Однако неясно, с чем это было связано: неспецифическим вагинитом или приемом препарата. В основной группе три женщины также отметили жжение при введении свечей Фемилекса, но через три дня все симптомы редуцировались.

К четвертому дню у всех пациенток обеих групп заметно снизился объем влагалищных выделений, изменился их характер, были купированы проявления диспареунии, заметно уменьшились зуд и жжение. Существенных различий в купировании клинических симптомов неспецифического вагинита в обеих группах не отмечено (p > 0,05). На 14-й день наблюдения полностью здоровыми себя считали 92% пациенток группы сравнения, получавших Полижинакс, и 96% пациенток основной группы, в которой проводилась терапия Полижинаксом и Фемилексом. При гинекологическом осмотре отек слизистой и гиперемия обнаружены у 8% женщин, лечившихся Полижинаксом, и у 4% женщин, получавших комплексную терапию (p > 0,05) (рис. 1).

Схемы лечения (монотерапия Полижинаксом или комбинированная терапия Полижинаксом и Фемилексом) отличались динамикой восстановления лактофлоры, уменьшением общей бактериальной массы и количества аэробной и анаэробной флоры (рис. 2–4). В обеих группах все исследуемые показатели



к 14-му дню достигли нормативных значений. Однако у женщин, получавших одновременно Полижинакс и Фемилекс, количество лактобактерий было на 18% больше, чем у женщин, получавших только Полижинакс (результаты достоверны, $p = 0,03$). Содержание общей бактериальной массы в группе сравнения оказалось на верхней границе нормы (9,0 Log), а в основной группе опустилось до значений 7,8 Log ($p = 0,02$). Такая же тенденция наблюдалась в отношении аэробной и анаэробной флоры. Более быстрая нормализация показателей влагалищного биоценоза привела к более стойкому нормальному уровню pH. В группе сравнения он составил $3,9 \pm 0,4$, а в основной – $3,6 \pm 0,2$.

Видимо, именно низкий pH и скорее восстановление лактофлоры обусловили меньшее количество рецидивов вагинита в течение трех месяцев в основной группе. Если в группе сравнения за время наблюдения один и более рецидивов заболевания перенесли 20% женщин, то в основной группе – 8% ($p = 0,001$).

Выводы

Одновременное применение Полижинакса и Фемилекса при неспецифическом вагините характеризуется высокой комплаентностью, сопровождается минимальным количеством побочных эффектов и может рекомендоваться к использованию в практическом здравоохранении.

И монотерапия Полижинаксом, и комбинация «Полижинакс + Фемилекс» одинаково эффективно купируют клинические симптомы неспецифического вагинита.

Восстановление лактофлоры влагалища, снижение общей бактериальной массы и количества аэробной и анаэробной флоры происходят быстрее и эффективнее при сочетанном применении препаратов, что статистически достоверно снижает количество рецидивов неспецифического вагинита.

Таким образом, одновременный прием Полижинакса и Фемилекса при неспецифическом вагините – перспективный метод не только лечения данного заболевания, но и профилактики его рецидивов. 🌐

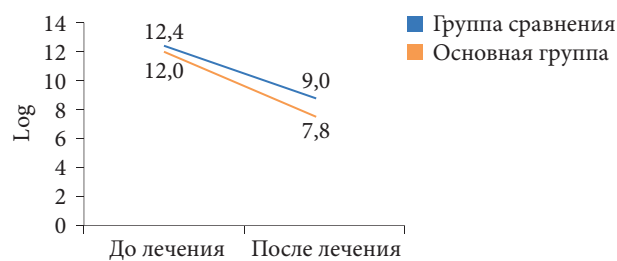


Рис. 2. Динамика бактериальной массы у пациенток с неспецифическим вагинитом под действием разных схем терапии

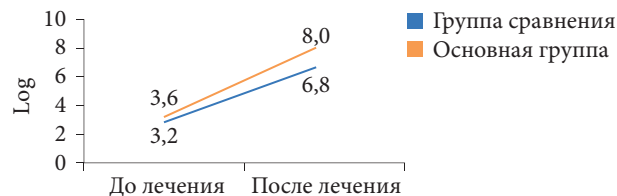


Рис. 3. Динамика количества лактобацилл у пациенток с неспецифическим вагинитом под действием разных схем терапии

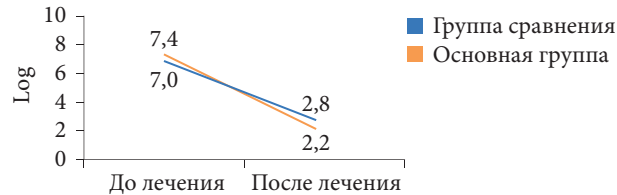


Рис. 4. Динамика концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов во влагалище у пациенток с неспецифическим вагинитом под действием разных схем терапии

Литература

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М.: Медиа-бюро Статус презенс, 2016.
2. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища // Акушерство и гинекология. 2017. № 11. С. 84–90.
3. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014.
4. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Красильников С.Э. и др. Стратегия диагностики и лечения вульвовагинальных болезней. М.: НП «Русмедикал групп», 2015.
5. Тихомиров А.Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей // Гинекология. 2015. Т. 17. № 4. С. 54–55.
6. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
7. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и репродуктивная функция // Акушерство и гинекология. 2015. № 9. С. 14–19.

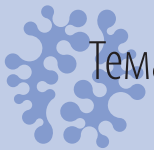
Nonspecific Vaginitis: New About Old

N.Yu. Katkova, O.I. Guseva, N.V. Lebedeva, O.V. Kachalina, D.V. Pershin, K.A. Shakhova, L.D. Andosova, A.V. Sergeyeva
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Contact person: Nadezhda Yuryevna Katkova, katkova_nu@inbox.ru

Provided the results of the comparative study of clinical and laboratory efficacy of various therapy regimens of non-specific vaginitis. It is shown that the combination of Polygynax and Femilex effectively relieves clinical symptoms, contributing to more rapid recovery of vaginal flora, diminishing the total bacterial mass and the amount of aerobic and anaerobic flora, as well as statistically significantly reduces the frequency of relapses.

Key words: nonspecific vaginitis, relapse, Polygynax, Femilex



Национальный
медицинский
исследовательский
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова

Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения

Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, А.Б. Летуновская

Адрес для переписки: Эльмира Робертовна Довлетханова, eldoc@mail.ru

На примере препарата Панавир рассмотрены возможности применения неспецифических противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний. Отмечено, что лечение Панавиром эффективно и патогенетически обоснованно, уменьшает риск персистенции вируса папилломы человека и вероятность рецидива инфекционного процесса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, персистенция, Панавир

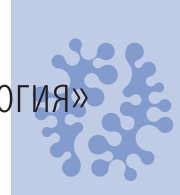
Введение

Папилломавирусная инфекция – одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем [1]. У женщин риск инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение жизни составляет 70–80%. Заражение, как правило, происходит в возрасте 16–29 лет [2, 3].

ВПЧ представляет собой ядерный ДНК-содержащий вирус, который может встраиваться (интеграция генома вируса) в клеточные хромосомы инфицированного организма. Важную роль на этапе инфицирования играют вирусные белки. Они отвечают за процесс транскрипции, инициируют репликацию вируса и заключение

в капсид вирусного генома. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку [4–9]. Влияние вируса на клетку (цитопатический эффект) может быть разнообразным: полное разрушение пораженной клетки (цитоллиз), длительное сосуществование вируса в клетке без гибели последней (латентная и персистирующая инфекция), а также злокачественная трансформация клетки [10]. Вирусы не образуют типичных токсинов, однако и вирионы, и вирусные компоненты, накапливающиеся в пораженных тканях, и продукты распада клеток оказывают токсическое действие.

Папилломавирусная инфекция обладает специфической тропностью к цервикальному эпителию, ей отводится ведущая роль в развитии патологических процессов шейки матки. Приблизительно 15 генотипов ВПЧ относятся к вирусам высокого онкогенного риска и считаются этиологическими факторами развития рака шейки матки [11], который занимает четвертое место в мире по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин [12]. На сегодняшний день самым значимым для процесса трансформации нормального эпителия шейки матки в цервикальную интраэпителиальную неоплазию тяжелой степени является ВПЧ 16-го и 18-го типов [13–15]. Учитывая этиологическую связь ВПЧ высокого онкогенного риска и рака шейки матки, анализ на выявление этих типов ВПЧ ввиду его высокой диагностической значимости рассматривается как альтернатива цитологическому скринингу рака шейки матки [16]. Обзор семи рандомизированных контролируемых исследований показал, что ВПЧ-тестирование в комбинации с цитологическим исследованием позволяет обнару-



жить на 67% больше поражений цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени, чем ВПЧ-тест или цитологическое исследование по отдельности. Была отмечена низкая специфичность тестов, позволяющих выявлять ДНК ВПЧ, для цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени [17, 18].

Как показал ряд исследований, в трети случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия средней и тяжелой степени обнаружена у женщин, результат предыдущего скрининга которых соответствовал атипичным клеткам плоского эпителия неясного значения (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASCUS) [6]. Это подтверждает необходимость ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением высокоинформативных и чувствительных методов. Для диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки используются следующие методы:

- цитологический (жидкостная цитология, PAP-тест);
- кольпоскопический;
- морфологический;
- молекулярно-генетический (генотипирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки);
- иммуноцитохимический, иммуногистохимический (определение экспрессии маркеров пролиферации p16(INK4a) и Ki-67).

Современные методы лечения патологии шейки матки в целом подразделяются на деструктивные и медикаментозные [19, 20].

Говоря о вирусном инфицировании, необходимо отметить роль иммунной системы: взаимоотношения иммунитета и инфекции определяют тяжесть симптомов [14, 21, 22]. При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вирусов, могут развиваться иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы [14–16], что в свою очередь может стать причиной длительной персистенции вируса и рецидива заболевания.

Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали необходимость проведения дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [14, 17, 23, 24]. Иммуномодулирующие препараты системного и местного действия (интерфероны и их индукторы, синтетические иммуномодуляторы, иммуноглобулины) используются как самостоятельно, так и в сочетании с деструктивными методами.

К сожалению, специфического препарата против папилломавирусной инфекции пока не разработано, в связи с чем в клинической практике применяются неспецифические противовирусные препараты с иммуномодулирующим эффектом. Одним из таких препаратов является оригинальный отечественный противовирусный препарат растительного происхождения Панавир (зарегистрирован в России в 2001 г.). Он хорошо зарекомендовал себя в лечении не только ВПЧ-ассоциированных заболеваний, но и патологических состояний, обусловленных другими вирусными инфекциями. Разработка препарата велась на базе сразу нескольких научно-исследовательских институтов. В 2013 г. за создание, производство и внедрение в медицинскую практику Панавира коллективу разработчиков присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

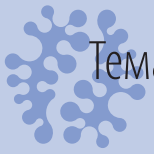
Препарат создан на основе учений о биологически активных веществах, которые содержатся в быстро делящихся клетках растений, обладающих барьерными (защитными) свойствами. Его основное действующее вещество представляет собой гексозный гликозид, выделенный из побегов *Solanum tuberosum*. На сегодняшний день существует целый ряд исследований, которые доказывают положительные результаты использования Панавира при ряде заболеваний, ассоциированных с вирусной инфекцией, в частности

папилломавирусной и герпетической [14–18, 25].

Уникальность механизма противовирусного действия Панавира состоит в том, что он влияет на все этапы жизненного цикла вируса. Действующее вещество подавляет внедрение и пенетрацию вируса, препятствует раскрытию вирусного капсида. Синтетические нуклеозиды, входящие в состав препарата, нарушают репликацию вирусной ДНК и синтез капсидных белков, в результате чего нарушается сборка вирусных частиц. Панавир проявляет цитопротективный эффект (защищает клетки от воздействия вирусов). Ингибирует синтез вирусных белков и способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток, что приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов. Повышает жизнеспособность инфицированных клеток. Индуцирует синтез интерферона в организме. Обладает поливалентным действием, то есть эффективен в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Препарат выпускается в форме раствора для внутривенных инъекций, ректальных и влагалищных суппозиториях, геля для наружного применения. При местном использовании Панавир проявляет выраженный противовоспалительный эффект, а в виде геля помимо общих эффектов оказывает антисептическое действие и способствует быстрой регенерации тканей.

Согласно инструкции, Панавир может назначаться как отдельно, так и в рамках комплексной терапии. Раствор для внутривенного введения применяется по следующей схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие с интервалом 72 часа, пять инъекций на курс. Суппозитории ректальные вводятся также трехкратно с интервалом 48 часов и далее двукратно с интервалом 72 часа, а вагинальные – ежедневно в течение пяти дней [26].

Ряд авторов отметили эффективность включения Панавира в комбинированное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Так, на первом этапе пациентки



с цервикальной интраэпителиальной неоплазией подвергались деструктивным методам лечения, на втором этапе они получали противовирусное лечение Панавиром. Эффективность подобной комбинированной терапии была высокой и составила 78,6–92,3% [15–17, 18].

Материал и методы

В научно-поликлиническом отделении Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова накоплен опыт лечения препаратом Панавир. Были обследованы 45 женщин, которые обратились в научно-поликлиническое отделение с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с ВПЧ. С целью верификации диагноза использовались клинико-анамнестические, лабораторные и специальные методы обследования: сбор анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр, микроскопическое исследование влагалищных выделений, цитологическое исследование (жидкостная цитология), расширенная кольпоскопия, молекулярно-биологические методы исследования, в том числе метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени для определения 21 типа ВПЧ, гистологическое исследование биопсийного материала.

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин составил от 25 до 46 лет (средний возраст – $31,6 \pm 3,2$ года). Средний возраст наступления менархе – $12,7 \pm 1,5$ года. При первичном обращении менструальный цикл назвали регулярным 38 (84,5%) пациенток. У трех (15,5%) менструальная функция была нарушена (олигоменорея, дисменорея). О раннем начале половой жизни (до 18 лет) сообщили 32 (71,2%) пациентки. Все женщины вели активную половую жизнь. Число сексуальных партнеров – от одного до семи. Курили 23 (51,2%) пациентки. Жалобы на патологические выделения из влагалища предъявляли 39 (86,7%) пациенток. У 41 (91,2%) пациентки обнаружены инфекции,

передаваемые половым путем: хламидиоз, уреоплазмоз, трихомониаз, герпесвирусная инфекция. Анализ анамнестических данных показал, что к наиболее значимым факторам риска поражения эпителия шейки матки у обследованных женщин относились раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров (> 4), инфекции, передаваемые половым путем, курение.

Результаты цитологического исследования интерпретировались с помощью классификации Бетесда (2014). Кольпоскопическая картина оценивалась на основании Международной классификации кольпоскопических терминов, рекомендованной 14-м Всемирным конгрессом Международной федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (2011). По результатам цитологического исследования, хронический цервицит установлен у 12 (26,6%) пациенток, ASCUS – у 19 (42,2%), интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL) – у девяти (20%) и высокой степени тяжести (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions – HSIL) – у пяти (11,1%) пациенток.

Всем пациенткам проведено обследование на ВПЧ методом мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени для количественного определения и типирования ВПЧ. ВПЧ выявлялся в 32 (71,2%) наблюдениях: у девяти (75%) пациенток с хроническим цервицитом, у 12 (63,2%) с ASCUS, у семи (77,8%) с LSIL, у четырех (80%) пациенток с HSIL. При этом чаще встречался ВПЧ 16-го ($n = 19$, 42,2%), 18-го ($n = 2$, 4,4%), 31-го ($n = 6$, 13,3%), 33-го ($n = 3$, 6,7%) и 58-го ($n = 4$, 8,9%) типов. В 12 (26,6%) случаях обнаружено сочетание нескольких типов ВПЧ.

При расширенной кольпоскопии более выраженные изменения диагностированы у пациенток с LSIL и HSIL, что, как известно, коррелирует с глубиной поражения шейки матки.

Пациенткам с хроническим цервицитом, ASCUS и положительным

ВПЧ-тестом ($n = 21$) был назначен 0,004%-ный раствор Панавира 5 мл внутривенно по схеме: три инъекции с интервалом 48 часов, две последующие инъекции с интервалом 72 часа (всего пять инъекций на курс), а также по одному влагалищному суппозиторию Панавира однократно в течение десяти дней. Контрольное обследование с определением ВПЧ и вирусной нагрузки (ПЦР в режиме реального времени) и цитологическим исследованием проводилось через шесть месяцев. Вирусная нагрузка достоверно снизилась у 15 (71,4%) пациенток, полная элиминация ВПЧ наблюдалась у шести (28,6%) пациенток. У 12 пациенток с ASCUS в результате контрольного цитологического обследования патологических изменений не обнаружено (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy – NILM).

Побочных эффектов при применении Панавира не отмечено ни у одной пациентки.

Заключение

Наш опыт свидетельствует о том, что Панавир следует рассматривать как эффективное неспецифическое противовирусное лекарственное средство с выраженной иммуномодулирующей активностью и рекомендовать для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Среди преимуществ препарата – хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов. Учитывая особенности развития папилломавирусной инфекции, использование противовирусных препаратов неспецифического действия в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки эффективно и патогенетически обоснованно, уменьшает риск персистенции ВПЧ и вероятность рецидива инфекционного процесса.

Залог успешного лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, – раннее выявление патологического процесса, базирующегося на своевременном скрининге и рациональном подходе к ведению пациенток с применением научно обоснованных современных методов диагностики. ●



Литература

- Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 3. CD008054.
- Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. 1999. Vol. 189. № 1. P. 12–19.
- Kim S., Arduino J.M., Roberts C.C. et al. Incidence and predictors of human papillomavirus-6, -11, -16, and -18 infection in young norwegian women // Sex. Transm. Dis. 2011. Vol. 38. № 7. P. 587–597.
- Мальцева Л.Н., Фаррахова Л.Н., Кучеров В.А. и др. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12. № 2. С. 78–80.
- Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика // Врач. 2010. № 12. С. 46–49.
- Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. № 3. P. 147–172.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A. et al. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease // J. Gynecol. Oncol. Vol. 23. № 1. P. 11–15.
- Wheeler C.M., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years // J. Infect. Dis. 2009. Vol. 199. № 7. P. 936–944.
- Brown C.A., Bogers J., Sahebali S. et al. Role of protein biomarkers in the detection of high-grade disease in cervical cancer screening programs // J. Oncol. 2012. Vol. 2012. ID 289315.
- Garland S.M., Insinga R.P., Sings H.L. et al. Human papillomavirus infections and vulvar disease development // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. № 6. P. 1777–1784.
- Schmitt M., Depuydt C., Benoy I. et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities // J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51. № 5. P. 1458–1464.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. № 5. P. E359–386.
- Schiffman M., Wentzensen N., Wacholder S. et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103. № 5. P. 368–383.
- Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 20–36, 79–86.
- Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ. 2009. Т. 17. № 1. С. 16–19.
- Ronco G., Dillner J., Elfström K.M. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9916. P. 524–532.
- Murphy J., Kennedy E.B., Dunn S. et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2012. Vol. 34. № 5. P. 443–452.
- Sorbye S.W., Fismen S., Gutteberg T.J. et al. Primary cervical cancer screening with an HPV mRNA test: a prospective cohort study // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 8. ID e011981.
- Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004.
- Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки // Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 87–93.
- Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies // Clin. Exp. Immunol. 2002. Vol. 130. № 3. P. 363–369.
- Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом // Уральский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 91–94.
- Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // MMWR Recomm. Rep. 2006. Vol. 55. № RR-11. P. 62–67.
- Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом // Проблемы репродукции. 2011. Т. 17. № 5. С. 61–64.
- Панавир. Инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru.

Efficacy and Acceptability of Treatment of HPV-Associated Diseases of the Cervix Uteri with the Use of a Non-Specific Antiviral Drug of Plant Origin

E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya, A.B. Letunovskaya

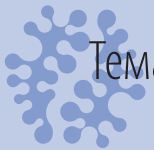
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Contact person: Elmira Robertovna Dovletkhanova, eldoc@mail.ru

On the example of Panavir, the possibilities of using of non-specific antiviral drugs with immunomodulatory effects in the treatment of human papillomavirus-associated diseases are considered. It is noted that treatment with Panavir is of efficacy and pathogenetically justified, as well it reduces the risk of human papilloma virus persistence and the probability of the infectious process recurrence.

Key words: human papillomavirus, persistence, Panavir

Эндокринология



Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

АПОПТОЗ-СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

Е.В. Енькова, О.В. Гайская

Адрес для переписки: Елена Владимировна Енькова, enkova@bk.ru

Частота встречаемости эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста остается высокой, что требует поиска новых молекулярно-клеточных механизмов развития и методов терапии. В настоящее время одним из основных способов лечения патологии остается хирургический. Однако в ряде случаев оперативное вмешательство может быть малоэффективным вследствие высокой вероятности рецидива. Кроме того, нередко оно бывает сверхрадикальным – приводит к развитию посткастрационного синдрома. Медикаментозная терапия главным образом направлена на подавление секреции эстрадиола яичниками. Среди различных стратегий гормональной терапии эффективным в отношении лечения и предупреждения рецидива заболевания является применение агонистов гонадолиберина.

В статье представлены данные о влиянии агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на индуцирование клеточного апоптоза в эндометриодных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, агонисты гонадолиберина, апоптоз, GRP78

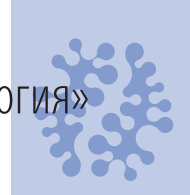
Эндометриоз – доброкачественное хроническое гинекологическое заболевание, при котором неправильно функционирующие эндометриальные железы и строма определяются

вне полости матки. Заболевание отмечается у 5–15% женщин репродуктивного возраста. Как правило, оно проявляется болью и диспареунией и часто ассоциируется с бесплодием [1].

Несмотря на то что впервые патология была описана в 1860 г., ее этиология и патогенез до сих пор остаются неясными.

Апоптоз клеток – физиологический процесс, который играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза и не вызывает иммунной или воспалительной реакции [2]. В качестве примера можно привести ликвидацию клеток функционального слоя эндометрия в поздней секреторной и менструальной фазах цикла [3]. Установлено, что апоптотический индекс гетеротопических эндометриодных элементов у женщин с эндометриозом ниже, чем у здоровых женщин. Повышение жизнеспособности клеток обусловлено уменьшением апоптоза и увеличением клеточной пролиферации [4]. Следовательно, апоптоз-индуцирующие средства могут быть использованы в качестве потенциальной терапевтической стратегии при эндометриозе.

Последние несколько лет отмечается прогресс в разработке новых подходов к лечению эндометриоза, в частности стали использовать гормональные средства.



Для гормональной терапии заболевания наиболее широко применяются агонисты гонадолиберина [5–7].

В ряде работ доказано, что агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) индуцируют апоптоз в эндометриодных гетеротопиях у пациенток с эндометриозом. В частности, продемонстрировано, что аГнРГ влияют на эндометриодные гетеротопии через активацию апоптоза [4].

Необходимо отметить, что расширить представления о патофизиологии эндометриоза позволило определение белкового профиля [8]. Таковой сравнили у пациенток с эндометриозом до и после терапии аГнРГ. Для этого использовали технологии bottom-up и gel-based. Белки идентифицировали с помощью 2-D DIGE (двумерный дифференциальный электрофорез), MALDI (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация), MS/MS (масс-спектрометрия).

В эндометриодной ткани было выявлено 55 протеинов, четыре из которых представляли наибольший интерес: GRP78 (glucose-regulated protein 78 kDa), PPA1 (pyrophosphatase (inorganic) 1), EFHA2 (EF-hand domain family, member A2), TGM2 (Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 2). Экспрессию GRP78 в изолированных эктопических эпителиальных клетках эндометрия до и после лечения аГнРГ обнаруживали с помощью Western blotting.

Применение аГнРГ ассоциировалось со значительным усилением апоптоза в эндометриодных гетеротопиях, а также с ингибированием GRP78. На фоне такой терапии уровни GRP78 и PPA1 снизились ($p < 0,05$), уровни EFHA2 и TGM2, наоборот, существенно увеличились ($p < 0,05$).

Следовательно, местные антипролиферативные эффекты аГнРГ реализуются не только через подавление гонадных стероидов, но и через прямое влияние на клеточный апоптоз. Подтверждением последнего служат данные о том, что аГнРГ непосредственно ин-

дуцируют апоптоз эндометриодных и некоторых раковых клеток [9].

Исходя из результатов исследования, был сделан следующий вывод: экспрессия GRP78 – главного регулятора функции эндоплазматического ретикулула достоверно снижается в эпителиальных клетках эндометрия после лечения аГнРГ. Сокращение экспрессии GRP78 индуцирует клеточный апоптоз, GRP78 действует как антиапоптотический фактор.

GRP78 также выявляется в раковых клетках, в том числе устойчивых к медикаментозной терапии [10]. Стресс эндоплазматического ретикулула влияет на уровень GRP78, что играет важную роль в развитии и прогрессировании опухолевого процесса.

Не так давно протеин был обнаружен в цитоплазме и на поверхности клеточных мембран, что указывает на его участие в развитии и прогрессировании рака эндометрия [11].

Высокий уровень GRP78 отмечается и в метастазах.

В клинической практике проапоптотический эффект выражается в уменьшении и исчезновении эктопических очагов и атрофии эндометрия.

Согласно данным клинических исследований, применение Бусерелина-лонг (ООО «Натива», Россия) приводило к уменьшению толщины матки до 4–6 мм (по результатам М-эхо), у 88% пациенток с эндометриозом – к атрофии эндометрия (по результатам биопсии) [12].

На фоне применения Бусерелина-лонг у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, рефрактерной к лечению гестагенами, через три месяца отмечалось достоверное снижение толщины матки при проведении М-эхо ($p < 0,05$) – $2,57 \pm 0,77$ мм. При морфологическом исследовании эндометрия у 87,8% пациенток признаки гиперплазии отсутствовали [13].

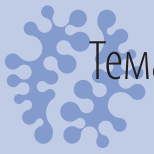
Бусерелин-лонг также продемонстрировал эффективность в составе комплексной терапии

Местные антипролиферативные эффекты аГнРГ реализуются не только через подавление гонадных стероидов, но и через прямое влияние на клеточный апоптоз. Подтверждением последнего служат данные о том, что аГнРГ непосредственно индуцируют апоптоз эндометриодных и некоторых раковых клеток

у пациенток с предраковым состоянием и начальной стадией рака эндометрия. В исследовании были включены 27 женщин в возрасте от 23 до 43 лет. У 20 из них диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия, у семи – высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома без признаков инвазии в миометрий. Гормональная терапия проводилась по следующей схеме: Бусерелин-лонг внутримышечно в дозе 3,75 мг каждые 28 дней в течение шести месяцев плюс левоноргестрелсодержащая внутриматочная система. Уже через три месяца от начала

лечения по результатам гистологического исследования соскоба из полости матки у 20 пациенток атипичные изменения в эндометрии не определялись. Тем не менее у всех пациенток лечение было продолжено до шести месяцев. При повторном гистологическом исследовании эндометрия у 25 женщин зафиксирован полный ответ на терапию. В двух случаях (больные с G1 и G2 эндометриодной аденокарциномой) гормональная терапия была продлена до девяти месяцев. Это позволило достичь полного ответа на лечение [14].

В заключение необходимо отметить, что результаты проведенных исследований свидетельствуют, что экспрессия GRP78 достоверно снижается в эндометриодных гетеротопиях после лечения аГнРГ, при этом усиливается аГнРГ-ин-



дуцированный клеточный апоптоз. Агонисты гонадолиберина усиливают апоптоз эктопических клеток эндометрия как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* посредством угнетения GRP78. Российский препарат Бусерелин-лонг – один из самых востребованных аГнРГ в гинекологии

и онкогинекологии. Показаниями к его применению являются генитальный эндометриоз, миома матки и гиперпластические процессы эндометрия. Препарат характеризуется оптимальным соотношением «затратная стоимость лечения – эффективность – безопасность», что особенно важно

при ограниченных экономических ресурсах. Кроме того, быстрая нормализация функции яичников и эндометрия после отмены препарата за счет rebound effect позволяет использовать Бусерелин-лонг при лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. ☼

Литература

1. Bulun S.E. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 3. P. 268–279.
2. Garcia-Velasco J.A., Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis // Semin. Reprod. Med. 2003. Vol. 21. № 2. P. 165–172.
3. Harada T., Kaponis A., Iwabe T. et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis // Hum. Reprod. Update. 2004. Vol. 10. № 1. P. 29–38.
4. Weng H., Liu F., Hu S. et al. GnRH agonists induce endometrial epithelial cell apoptosis via GRP78 down-regulation // J. Transl. Med. 2014. Vol. 12. ID 306.
5. Sadler Gallagher J., Feldman H.A., Stokes N.A. et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017. Vol. 30. № 2. P. 215–222.
6. Youngster M., Laufer M.R., Divasta A.D. Endometriosis for the primary care physician // Curr. Opin. Pediatr. 2013. Vol. 25. № 4. P. 454–462.
7. DiVasta A.D., Laufer M.R. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 25. № 4. P. 287–292.
8. Taylor R.N. The future of endometriosis research: genomics and proteomics? // Gynecol. Obstet. Invest. 2004. Vol. 57. № 1. P. 47–49.
9. Bilotas M., Barañao R., Buquet R. et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 3. P. 644–653.
10. Li J., Lee A.S. Stress induction of GRP78/BiP and its role in cancer // Curr. Mol. Med. 2006. Vol. 6. № 1. P. 45–54.
11. Cali G., Insabato L., Conza D. et al. GRP78 mediates cell growth and invasiveness in endometrial cancer // J. Cell. Physiol. 2014. Vol. 229. № 10. P. 1417–1426.
12. Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Зубова Е.С. и др. Эффективность и безопасность применения аГнРГ «Бусерелин-лонг ФС» у пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном возрасте (клиническое исследование) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 5. С. 87–94.
13. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток перименопаузального возраста // Фарматека. 2012. № 4. С. 48–51.
14. Авасова Ч.А., Новикова О.В. Эффективность сочетания бусерелина лонг с внутриматочной левоноргестрел-релин системой в консервативном лечении предрака и начального рака эндометрия // Исследования и практика в медицине. 2017. Спецвыпуск. № 2. С. 16.

Apoptosis-Stimulating Effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

Ye.V. Yenkova, O.V. Gayskaya

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Contact person: Yelena Vladimirovna Yenkova, enkova@bk.ru

The incidence of endometriosis among women of reproductive age remains high, which requires the search for new molecular-cellular mechanisms of development and methods of therapy.

Currently, one of the main treatment methods of pathology remains surgical. Nevertheless, in some cases, surgery may be ineffective due to high probability of recurrence. In addition, it is often can be super radical – as it leads to the development of post-castration syndrome.

Drug therapy is mainly aimed at suppressing the estradiol secretion by the ovaries. Among the various hormonal therapy strategies effective for the treatment and relapse prevention is the use of gonadoliberin agonists.

The article presents data on the influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on the cellular apoptosis induction in endometrioid heterotopies in patients with endometriosis.

Key words: endometriosis, GnRH agonists, apoptosis, GRP78



БУСЕРЕЛИН

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

я снова радуюсь жизни!



БУСЕРЕЛИН

назальный спрей 150 мкг/доза

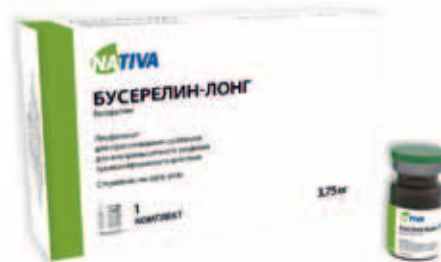
ЛСР-003577/10



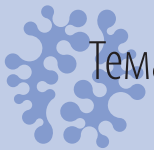
БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ

лиофилизат 3,75 мг

ЛСР-003576/10



Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача



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

Медикаментозное лечение дисгормональных заболеваний молочной железы: доказанное и спорное

Л.В. Сутурина, Ю.В. Иванова

Адрес для переписки: Лариса Викторовна Сутурина, Lsuturina@mail.ru

Представлен анализ данных о медикаментозной терапии дисгормональных доброкачественных заболеваний молочной железы. При доброкачественной дисплазии молочной железы препаратами выбора являются комплексное средство на основе витекса священного, препараты прогестерона и индол-3-карбинол. Возможно также использование агонистов дофаминовых рецепторов. Их назначение наиболее оправданно при гиперпролактинемии. Достаточно эффективен даназол, однако он не является препаратом первой линии из-за потенциального риска побочных эффектов. Препараты с доказанной эффективностью, но не зарегистрированные к применению по соответствующим показаниям (тамоксифен, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, нестероидные противовоспалительные средства), рекомендуется назначать после получения информированного согласия пациенток. Вопрос о целесообразности применения витаминов и антиоксидантов должен решаться в индивидуальном порядке.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, мастопатия, масталгия, лечение

Введение

Доброкачественные заболевания молочной железы (ДЗМЖ) характеризуются особым спектром жалоб и клинически значимых изменений, которые определяются при физикальном обследовании или только с помощью инструментальных методов диагностики [1–3]. Актуальность проблемы связана не только с широкой распростра-

ненностью ДЗМЖ, но и с потенциальным риском развития рака молочной железы [4, 5].

В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра все ДЗМЖ объединены термином «доброкачественная дисплазия молочной железы» (ДДМЖ) (код N60). Согласно современному определению ДДМЖ характеризуется «спектром пролиферативных

и регрессивных изменений тканей молочной железы с формированием ненормального соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и изменениями фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно сосуществуют» [6]. Синонимами ДДМЖ являются мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, доброкачественная болезнь молочной железы, фиброаденоматоз, дисгормональная гиперплазия молочных желез.

В большинстве случаев ДДМЖ является следствием гормональных нарушений. Основная роль в развитии и прогрессировании заболевания отводится абсолютной или относительной гиперэстрогении и прогестерон-дефицитным состояниям, связанным с умеренной гиперпролактинемией, дисбалансом гонадотропинов и другими эндокринопатиями. Немаловажное значение в патогенезе мастопатии придается нарушениям метаболизма эстрогенов, гиперпероксидации липидов и антиоксидантной недостаточности. Лечение ДДМЖ предполагает применение как хирургических, так и консервативных методов. Последние подразделяются на немедикаментозные и медикаментозные.



Определение показаний и противопоказаний к хирургическим методам лечения является компетенцией онколога.

Немедикаментозные методы применяются для коррекции масталгии – типичного симптома ДДМЖ. К таковым относятся психотерапия и использование правильно подобранного беля [7].

В качестве медикаментозных методов лечения используют препараты с доказанной эффективностью. Одни из них зарегистрированы в России к применению при ДДМЖ, другие – нет.

Препараты, зарегистрированные для использования при ДЗМЖ

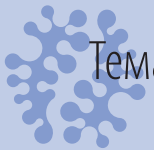
К эффективным с высокой степенью доказательности и заре-

гистрированным в России для лечения ДЗМЖ относятся комплексный препарат на основе витекса священного, препараты прогестерона и гестагены, индол-3-карбинол, агонисты дофаминовых рецепторов и даназол (таблица) [8].

Эффективность комплексного растительного препарата Мастодинон® продемонстрирована

Лекарственные препараты, зарегистрированные в России для применения при ДЗМЖ

Торговое название, производитель, регистрационный номер	Форма выпуска, состав	Показания к применению согласно инструкции	Противопоказания и ограничения	Режим применения	Уровень рекомендаций и достоверности доказательств [8]
Мастодинон®, «Бионорика АГ», Германия, П N014026/01	<p>Таблетки:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Vitex agnus castus</i> (<i>Agnus castus</i>) 162 мг ■ <i>Caulophyllum thalictroides</i> D4 81 мг ■ <i>Cyclamen europaeum</i> (<i>Cyclamen</i>) D4 81 мг ■ <i>Strychnos ignatii</i> (<i>Ignatia</i>) D6 81 мг ■ <i>Iris versicolor</i> (<i>Iris</i>) D2 162 мг ■ <i>Lilium lancifolium</i> (<i>Lilium tigrinum</i>) D3 81 мг <p>Капли:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Vitex agnus castus</i> (<i>Agnus castus</i>) D1 20 г ■ <i>Caulophyllum thalictroides</i> D4 10 г ■ <i>Cyclamen europaeum</i> (<i>Cyclamen</i>) D4 10 г ■ <i>Strychnos ignatii</i> (<i>Ignatia</i>) D6 10 г ■ <i>Iris versicolor</i> (<i>Iris</i>) D2 20 г ■ <i>Lilium lancifolium</i> (<i>Lilium tigrinum</i>) D3 10 г 	Фиброзно-кистозная мастопатия	Повышенная чувствительность к компонентам препарата Беременность и период грудного вскармливания Злокачественные заболевания молочной железы Наследованная непереносимость галактозы, генетический дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы и галактозы Возраст до 12 лет	<p>По одной таблетке два раза в день с небольшим количеством жидкости, не менее трех месяцев</p> <p>По 30 капель два раза в день (утром и вечером), немного разбавляя водой или другой жидкостью, не менее трех месяцев</p>	A(1a), систематический обзор нескольких РКИ
Прожестогель 1%-ный, «Безен Хелскеа СА», Бельгия, П N013765/01	Гель, одна доза аппликатора соответствует 2,5 г геля и содержит 0,025 г прогестерона	Мастопатия, связанная с недостаточностью прогестерона Масталгия, связанная с приемом пероральных контрацептивов, беременностью, пубертатным периодом, пременопаузой, предменструальным синдромом	Повышенная чувствительность к компонентам препарата Применение препарата в периоды беременности и грудного вскармливания возможно в тех случаях, когда польза от лечения превышает потенциальный риск для плода или младенца	Одна доза аппликатора наносится на кожу молочных желез до полного всасывания два раза в день, в среднем 5 г ежедневно, в том числе в дни менструации	A(1b) РКИ



Торговое название, производитель, регистрационный номер	Форма выпуска, состав	Показания к применению согласно инструкции	Противопоказания и ограничения	Режим применения	Уровень рекомендаций и достоверности доказательств [8]
Утрожестан, «Безен Хелскеа СА», Бельгия, JIS-000186	Капсулы, прогестерон микронизированный 100 и 200 мг	Прогестерон-дефицитные состояния у женщин Фиброзно-кистозная мастопатия и др.	Повышенная чувствительность к компонентам препарата Тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, тромбоемболические нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе Кровотечение из влагалища неясного генеза Неполный аборт Порфирия Установленные/подозреваемые злокачественные новообразования молочной железы и половых органов и др.	При фиброзно-кистозной мастопатии 200 или 400 мг/сут в течение десяти дней (обычно с 17-го по 26-й день цикла)	A(1b) РКИ
Индиол Форто, «МираксБиоФарма», Россия, ЛП-002010	Капсулы, индолкарбинол 200 мг	Циклическая масталгия, в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы	Повышенная чувствительность к компонентам препарата Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция Беременность и период грудного вскармливания Возраст до 18 лет	По 200 мг два раза в сутки перед едой, длительность курса составляет шесть месяцев	A(1b) РКИ
Бромэргон*, «Сандоз д.д.», Словения, П N008603	Таблетки, бромкриптин мезилат 2,5 или 10 мг	Фиброзно-кистозная мастопатия и др.	Гиперчувствительность (в том числе к алкалоидам спорыньи) Неконтролируемая артериальная гипертензия Беременность	По 2,5 мг два-три раза в сутки во время еды в течение нескольких месяцев	A(1b) РКИ
Данол**, «Санофи-Синтелабо Лтд.», Великобритания, П N014488/01	Капсулы, даназол 100 или 200 мг	Доброкачественные новообразования молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия) и др.	Повышенная чувствительность к даназолу или любым другим компонентам препарата Беременность и период грудного вскармливания Порфирия Рак молочной железы Карцинома Андроген-зависимые опухоли Кровотечение из влагалища неясного генеза и др.	При фиброзно-кистозной мастопатии от 100 до 400 мг (обычно 300 мг) в течение трех – шести месяцев	A(1b) РКИ

* Применяется преимущественно при гиперпролактинемии.

** Применение ограничено в связи с побочными эффектами.

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.



более десяти лет назад в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании. Терапия препаратом более значимо уменьшала выраженность болевого синдрома и частоту масталгии [9, 10]. На фоне его применения также снижалась маммографическая плотность [11]. Комплексное действие препарата Мастодинон® обусловлено фармакологическими свойствами входящих в него компонентов: витекса священного, фитостероидов (розастерол, ситостерол, даукостерин, витикостерон), иридоидных гликозидов (аукубин, агнозид и др.), дитерпеноидов и лигнанов [12]. Экстракт витекса священного обладает дофаминергическими эффектами и модулирует секрецию пролактина аналогично бромокриптину. При латентной гиперпролактинемии, сопровождающейся лютеиновой недостаточностью, его эффективность в снижении секреции пролактина, нормализации продолжительности лютеиновой фазы и увеличении среднего уровня прогестерона в лютеиновой фазе превосходила действие плацебо [13, 14]. В ряде работ, посвященных изучению противоопухолевых эффектов экстракта витекса священного, продемонстрирована его цитотоксическая активность. Этот эффект связан с индукцией апоптоза опухолевых клеток через регуляцию внутриклеточного окислительного стресса [12]. Положительная динамика клинических симптомов ДДМЖ ассоциировалась с уменьшением содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения соотношения окисленного и восстановленного глутатиона и увеличения общей антиоксидантной активности [15]. Поскольку дефицит прогестерона является одним из ключевых факторов патогенеза ДДМЖ, применение препаратов прогестерона у данной категории больных вполне закономерно. Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективной коррекции симптомов масталгии при локальном использовании препа-

рата Прожестожель®. Необходимо отметить, что в России препарат зарегистрирован к применению по данному показанию. Прогестерон в виде геля наряду с коррекцией масталгии и мастодинии уменьшал количество и размер кист и нормализовал в сыворотке крови соотношение эстрадиола и прогестерона в лютеиновой фазе цикла [16]. Достаточно давно была продемонстрирована эффективность при ДДМЖ микронизированного прогестерона и таких препаратов, как Депо-Провера®, медрогестерон, дидрогестерон. Значимое улучшение отмечалось у пациенток с исходной недостаточностью лютеиновой фазы [17–20].

Для лечения ДДМЖ также зарегистрирован Индинол® Форто (индол-3-карбинол). В основе его терапевтического эффекта лежат антиэстрогенное и антипролиферативное действие, а также способность вызывать гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования (n = 156) у получавших индолкарбинол 400 мг/сут в течение шести менструальных циклов коррекция масталгии была значимо лучше, чем у применявших плацебо. Кроме того, на фоне терапии индол-3-карбинолом у большинства пациенток отмечались стабилизация или уменьшение размеров кист, увеличение содержания глобулина, связывающего половые стероиды, в плазме крови и соотношения метаболитов эстрогенов в моче «2-гидроксиэстрон/16-альфа-гидроксиэстрон» [21].

Агонисты дофаминовых рецепторов в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2014) [22] используются преимущественно при гиперпролактинемии (код E22.1 по МКБ), однако они могут применяться и при ДДМЖ [23]. Одним из представителей агонистов дофаминовых рецепторов является бромокриптин. Каберголин – более

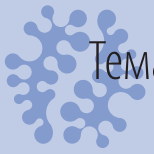
селективный блокатор дофаминовых рецепторов 2-го типа (D2), обладающий высоким сродством с последними, длительным периодом полувыведения и выраженной пролактин-ингибирующей активностью. Эффективность агонистов дофаминовых рецепторов при гиперпролактинемических состояниях различного генеза доказана в значительном количестве исследований. В маммологической практике указанные препараты с успехом применяются для купирования симптомов масталгии, мастодинии на фоне гиперпролактинемии. Необходимо подчеркнуть, что при сопоставимой эффективности препаратов каберголин ассоциировался с меньшим числом побочных эффектов [24, 25].

Даназол является синтетическим андрогеном (производным этистерона) с выраженным антигонадотропным действием. Его применение способствует частичному или полному купированию болевого синдрома и уменьшению или исчезновению уплотнений у пациенток с ДДМЖ. Однако, несмотря на то что даназол зарегистрирован в РФ для применения при ДДМЖ и его эффективность доказана, в качестве терапии первой линии он не рекомендуется. Кроме того, ограничена длительность его применения в связи с риском развития побочных эффектов [26].

Препараты, не зарегистрированные для применения при ДЗМЖ

Среди лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ для лечения ДЗМЖ, эффективным при масталгии признан тамоксифен. Тамоксифен обладает антиандрогенным свойством. Механизм его действия основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы. Значительное улучшение (уменьшение боли, нагрубания молочных желез, участков уплотнений) наблюдалось через 10–12 недель непрерывного приема тамоксифена в дозе 10 мг/сут. Длительное применение препарата ограничено в связи

Эндокринология



с побочными эффектами. Однако их частота на фоне такой терапии существенно ниже, чем при использовании даназола. При неэффективности тамоксифена назначают даназол 200 мг ежедневно или только в лютеиновой фазе менструального цикла [7, 26].

В коррекции масталгии доказана эффективность агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Однако длительность их применения ограничена из-за проявлений эстрогенного дефицита, пациенткам с ДДМЖ они, как правило, назначаются по другим показаниям. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона у женщин перименопаузального возраста целесообразно применять при наличии симптомов мастопатии и гиперпластических процессов в эндометрии. При сохранном репродуктивном статусе эта группа препаратов является второй линией терапии. Они назначаются в случае неэффективности других видов терапии и на непродолжительный период времени [26, 27].

Нестероидные противовоспалительные средства как системного, так и локального действия также эффективны в коррекции масталгии [28, 29]. Однако ДДМЖ не входит в перечень показаний для применения нестероидных противовоспалительных средств, зарегистрированных в РФ.

Гомеопатические и ферментные средства

Доказательная база зарегистрированных в РФ для лечения ДЗМЖ гомеопатических лекарственных препаратов (Мастопол® и Маммосан®, Россия), а также ферментного препарата Вобэнзим (Германия) недостаточно убедительна (уровень рекомендаций В и С).

В ряде исследований изучалось влияние на клинические проявления ДДМЖ масла примулы вечерней и его ингредиента – гамма-линоленовой кислоты. Хотя ранее в некоторых работах указывалось на уменьшение болевых ощущений (по сравнению с плацебо), метаанализ результатов всех имеющихся на сегодняшний день исследований не показал преимуществ данного подхода [26].

Витамины и антиоксиданты

Несмотря на большую популярность витаминов и антиоксидантов, в настоящее время нет убедительных доказательств их эффективности при ДЗМЖ. В то же время результаты большого когортного исследования свидетельствуют о потенциальном протективном эффекте пиридоксина и тиамин в отношении развития рака молочной железы у женщин среднего возраста [30].

Заключение

К препаратам выбора при ДДМЖ можно отнести следующие эффек-

тивные, зарегистрированные для применения по соответствующим показаниям в РФ средства: комплексный лекарственный препарат на основе витекса священного, препараты прогестерона и индол-3-карбинол.

Медикаментозная терапия ДДМЖ возможна также агонистами гонадотропин-рилизинг гормона, однако их применение наиболее оправданно при гиперпролактинемии. Даназол эффективен, но не является препаратом первой линии в связи с потенциальным риском развития побочных эффектов. При использовании препаратов с доказанной эффективностью, но не зарегистрированных в РФ к применению по соответствующим показаниям (тамоксифен, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, нестероидные противовоспалительные средства), необходимо оформлять индивидуальное информированное согласие пациенток.

Использование витаминов и антиоксидантов при ДДМЖ наиболее целесообразно при дефицитарных состояниях, зарегистрированных в соответствии с МКБ-10, например при недостаточности витамина А (код E50), недостаточности витамина С (код E54), недостаточности витамина Е (код E56), недостаточности других витаминов (код E56.8). ☼

Литература

1. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management // *Oncologist*. 2006. Vol. 11. № 5. P. 435–449.
2. Heinemann K., Thiel C., Mohner S. et al. Benign gynecological tumors: estimated incidence. Results of the German Cohort Study on Women's Health // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 107. № 1. P. 78–80.
3. Silvera S.A., Rohan T.E. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 110. № 3. P. 397–409.
4. Degnim A.C., Dupont W.D., Radisky D.C. et al. Extent of atypical hyperplasia stratifies breast cancer risk in 2 independent cohorts of women // *Cancer*. 2016. Vol. 122. № 19. P. 2971–2978.
5. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* 2015. Vol. 149. № 3. P. 569–575.
6. Маммология. Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 3. P. 275–285.
8. Медицина, основанная на доказательствах. Руководство для начинающих пользователей / под ред Г.Т. Сухих. М.: Верди, 2011.
9. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C. et al. Treatment of cyclic mastalgia with a medicinal product containing *Agnus castus* // *Geburtsh. Frauenheilk.* 1997. Vol. 57. P. 569–574.
10. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study // *Breast*. 1999. Vol. 8. № 4. P. 175–181.
11. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции



- мастодиноном // Лечащий врач. 1999. № 8 // www.lvrach.ru/1999/08/4528098/.
12. *Высоцкая И.В., Леваков С.А.* Фармакологические эффекты и молекулярные механизмы действия лечебного фитопрепарата на основе *Vitex agnus-cactus* // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. Т. 13. № 1. С. 14–19.
 13. *Vuttke V., Iarri G., Zaidlova-Vuttke D. и др.* Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике // Проблемы репродукции. 2009. № 4. С. 53–58.
 14. *Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M.* *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials // *Planta Med.* 2013. Vol. 79. № 7. P. 562–575.
 15. *Сутурина Л.В., Попова Л.Н.* Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата Мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8. С. 56–59.
 16. *Brkic M., Vujovic S., Ivanisevic M. et al.* The influence of progesterone gel therapy in the treatment of fibrocystic breast disease // *Open J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 6. № 5. P. 334–341.
 17. *Nappi C., Affinito P., Di Carlo C. et al.* Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease // *J. Endocrinol. Invest.* 1992. Vol. 15. № 11. P. 801–806.
 18. *Euhus D.M., Uyehara C.* Influence of parenteral progesterones on the prevalence and severity of mastalgia in premenopausal women: a multi-institutional cross-sectional study // *J. Am. Coll. Surg.* 1997. Vol. 184. № 6. P. 596–604.
 19. *Winkler U.H., Schindler A.E., Brinkmann U.S. et al.* Cyclic progestin therapy for the management of mastopathy and mastodynia // *Gynecol. Endocrinol.* 2001. Vol. 15. Suppl. 6. P. 37–43.
 20. *Schindler A.E.* Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 283. № 2. P. 369–371.
 21. *Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др.* Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 56–62.
 22. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Российская ассоциация эндокринологов. 2014 // www.endocrincentr.ru/specialists/science/nauchnye-publikacii/konsensusy-i-klinicheskie-rekomendacii.
 23. *Castillo-Huerta E., Garibay-Valencia M., Mirabent-González F.* Clinical comparison of alpha dihydroergocryptine against cabergoline in the treatment of the fibrocystic mastopathy // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2013. Vol. 81. № 7. P. 370–376.
 24. *Aydin Y., Atis A., Kaleli S. et al.* Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. № 2. P. 203–206.
 25. *Высоцкая И.В., Деню Т.И., Летягин В.П.* Каберголин в маммологической практике // Медицинский совет. 2016. № 12. С. 156–160.
 26. *Srivastava A., Mansel R.E., Arvind N. et al.* Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials // *Breast.* 2007. Vol. 16. № 5. P. 503–512.
 27. *Mansel R.E., Goyal A., Preece P. et al.* European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. № 6. P. 1942–1929.
 28. *Colak T., Ipek T., Kanik A. et al.* Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment // *J. Am. Coll. Surg.* 2003. Vol. 196. № 4. P. 525–530.
 29. *Kaviani A., Mehrdad N., Najafi M. et al.* Comparison of naproxen with placebo for the management of noncyclical breast pain: a randomized, double-blind, controlled trial // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. № 11. P. 2464–2470.
 30. *Egnell M., Fassier P., Lécuyer L. et al.* B-vitamin intake from diet and supplements and breast cancer risk in middle-aged women: results from the prospective NutriNet-Santé Cohort // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 5. P. E488.

Pharmacological Treatment of Dyshormonal Benign Breast Disease: Evident and Controversial

L.V. Suturina, Yu.V. Ivanova

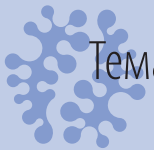
Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Contact person: Larisa Viktorovna Suturina, Lsuturina@mail.ru

*The review provides the analysis of data on pharmacological therapy of dyshormonal benign breast disease. In the case of benign breast dysplasia the complex preparation on the basis of *Vitex Agnus-castus*, progesterone and indole-3-carbinol are considered as the medications of choice. It is also possible to use dopamine receptor agonists, especially justified in hyperprolactinemia. Danazol is quite effective, but it is not a first-line therapy due to potential risk of side effects. Drugs with proven efficacy, but not registered for use on appropriate indications (tamoxifen, gonadotropin-releasing hormone agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) are recommended to be prescribed after informed consent of patients. The appropriateness of vitamin and antioxidant using should be evaluated on an individual basis.*

Key words: *benign breast disease, fibrocystic disease, mastopathy, mastalgia, treatment*

Эндокринология



Гиперпластические процессы эндометрия: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В.В. Коренная, Е.Е. Масс, Ю.А. Колода, Т.Н. Полетова

Адрес для переписки: Вера Вячеславовна Коренная, drkorennaya@mail.ru

Гиперпластические процессы эндометрия – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. В 2014 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения внесли принципиальные изменения в классификацию указанной патологии, выделив два ее варианта: эндометриоидную интраэпителиальную неоплазию и доброкачественную гиперплазию. В 2016 г. впервые были опубликованы рекомендации по ведению пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании.

В статье рассмотрены новая классификация и алгоритмы ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия, доброкачественная гиперплазия, алгоритм лечения

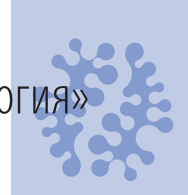
Введение

Гиперпластические процессы эндометрия – одна из наиболее часто встречающихся гинекологических патологий [1]. Согласно данным О. Ozdegirmenci и соавт., в развитых странах ежегодно регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия (ГЭ) [2]. Однако ученые полагают, что эти показатели значительно занижены из-за отсутствия единых подходов к статистическому учету заболеваний.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), предложенной в 1994 г. и пересмотренной

в 2003 г., существует четыре вида ГЭ [3]: простая и сложная с атипией или без таковой. Необходимо отметить, что классификация нашла широкое применение в клинической практике, однако она не лишена существенных недостатков. Прежде всего это связано со значительной вариабельностью гистологических заключений – в зависимости от опыта патоморфолога, его субъективных установок при анализе гистологического материала [3]. К.Н. Allison и соавт. [4] установили, что при анализе гистологических срезов несколькими патоморфологами частота совпадения диагнозов в отсутствие гиперплазии

эндометрия составляет 90,3%, при простой гиперплазии – 31,1%, при сложной – 51,1%, при атипической – 49,8%, при раке эндометрия – 57,5% (рисунок). Среди гистологов не было единства и в отношении наличия/отсутствия полипа эндометрия ($p < 0,0001$). Эти данные стали одной из предпосылок совершенствования диагностических критериев и классификации гиперпластических процессов эндометрия. В 2000 г. G.L. Mutter и соавт. предложили двухуровневую классификацию ГЭ, в рамках которой выделяют доброкачественную и атипическую гиперплазию (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН)) [5]. Такая модернизация классификации была поддержана Европейской рабочей группой экспертов [6], а 2014 г. эксперты WHO внесли соответствующие изменения в классификацию опухолей женских репродуктивных органов [7], предварительно скорректировав терминологию и утвердив термин «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия». Новое название позволило подчеркнуть связь ЭИН с карциномами эндометриоидного типа и несерьезными видами рака. В отличие от классификации 1994 г. новая классификация имеет ряд клиничко-патологических преимуществ, особенно в отношении воспроизводимости результатов диагностики. Так, J. Ordi и соавт. изучили 198 образцов тканей и сде-



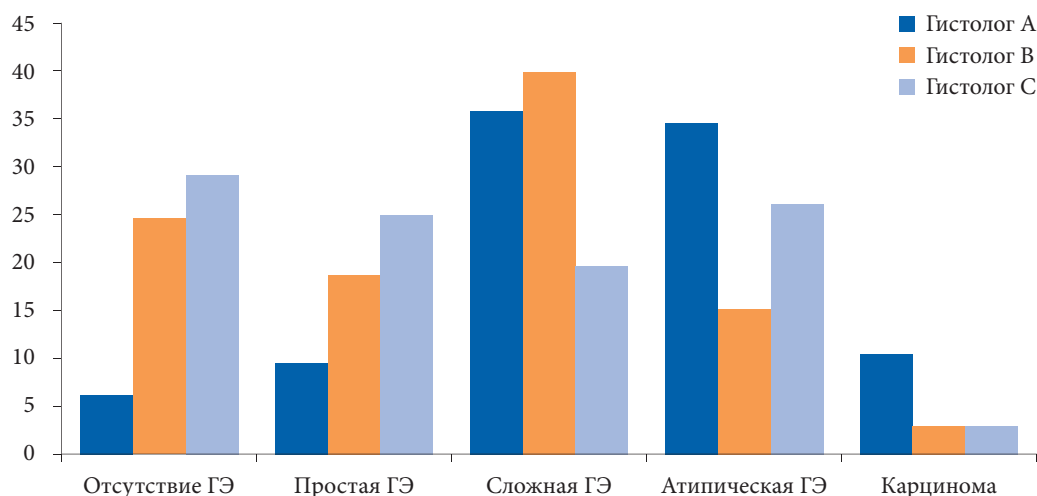
дали заключение в соответствии с четырех- и двухуровневой классификацией [8]. При использовании старой классификации полное согласие по диагнозу было достигнуто лишь в 28% случаев, новой – в 39–59%.

Согласно клиническим данным, у 40% пациенток с ЭИН в течение года после установления диагноза развивается рак эндометрия [9, 10]. Такие высокие цифры можно объяснить тем, что на момент первичного гистологического заключения раковые клетки уже находились в эндометрии, но не попали в изучаемый образец. В остальных случаях риск развития рака эндометрия в последующие годы повышался в 45 раз (по сравнению с контрольной группой) [9].

Новая классификация позволяет не только сделать более точное и воспроизводимое патоморфологическое заключение [8], но и спрогнозировать риск малигнизации (табл. 1). К микроскопическим критериям могут быть добавлены более объективные данные генетических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований [11].

Новая классификация стала завоевывать популярность и мировое признание лишь в последние годы, что связано с недостатком стандартизованных подходов к ведению пациенток в рамках новых диагностических критериев и особенностями гинекологической практики в регионах.

Необходимо отметить, что эксперты Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) рекомендуют использовать термин «эндометриодная интраэпителиальная



Различия в заключениях при анализе гистологических срезов

неоплазия», а не «атипическая гиперплазия», хотя результаты более поздних исследований доказали, что при атипической гиперплазии и ЭИН вероятность малигнизации в течение года сопоставима [12]. В 2016 г. впервые были опубликованы рекомендации по ведению пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) [13]. Согласно документу, термины «атипическая гиперплазия эндометрия» и «эндометриодная интраэпителиальная неоплазия» признаны взаимозаменяемыми. Кроме того, в нем предложены алгоритмы ведения таких больных.

Доброкачественная гиперплазия эндометрия

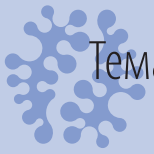
Гиперплазия эндометрия является результатом длительного воздействия избыточного уровня эс-

трогенов на эндометрий. В начале процесс обратим, гистологически определяется нерезкое расширение желез на фоне нормального пролиферативного эндометрия. Данная форма изменения эндометрия получила название «пролиферативный эндометрий с нарушениями» [14]. Она не относится к формам железистой гиперплазии. Изменения происходят во всем эндометрии, при этом соотношение объема «железы – стромы» существенно не изменяется.

Основными морфологическими признаками пролиферативного эндометрия с нарушениями считаются наличие желез пролиферативного типа с митотической активностью и кистозное расширение желез, возможны также псевдомногорядность расположения ядер, трубная метаплазия эпителия. Клинически это нарушение соответствует ановуляции, и при выскабливании определяется небогатый соскок эндометрия.

Таблица 1. Новое в классификации WHO 2014 г. по гиперпластическим процессам эндометрия

Новый термин	Синонимы	Генетические изменения	Сосуществующая инвазивная карцинома эндометрия	Прогрессирование до карциномы эндометрия
Гиперплазия без атипии	Доброкачественная ГЭ, простая или сложная ГЭ без атипии	Низкое число соматических мутаций в железах, отсутствие морфологических изменений при окраске гематоксилином и эозином	< 1%	ОР 1,01–1,03
Атипическая гиперплазия (ЭИН)	Простая или сложная ГЭ с атипией	Различные генетические изменения, типичные для рака эндометрия, включая микросателлитную нестабильность, инактивацию PAX2, мутации PTEN, KRAS и CTNNB1 (бета-катехин)	25–59%	ОР 14–45



Вследствие более длительного влияния эстрогенов, которое не сменяется воздействием прогестерона, на фоне пролиферативного эндометрия с нарушениями развивается доброкачественная эндометриальная гиперплазия (активная фаза). Наблюдается непостоянная плотность расположения желез по всему объему. Появляются фокусы эндометрия, в которых объем желез превышает объем стромы, что и отличает доброкачественную эндометриальную гиперплазию от пролиферативного эндометрия с нарушениями. В дальнейшем в отсутствие компенсаторных эффектов прогестерона увеличиваются количество желез и объем стромы, появляются кистозные железы, развивается трубная метаплазия, в мелких сосудах образуются фибриновые тромбы, а в смежных участках происходит разрушение стромы и реактивные изменения эпителия [14]. При малом увеличении эндометрий представляется достаточно однородным, однако при среднем увеличении частота обнаружения кист и степень сближения желез изменяются от одного поля зрения к другому. Такое сочетание кажущейся однородности эндометрия при малом увеличении и ее отсутствия в отдельных полях зрения расценивается как важный диагностический признак и получило название «регулярный/нерегулярный эндометрий». Отличительной особенностью доброкачественной эндометриальной гиперплазии является идентичность цитологических признаков в участках эндометрия с разряженным и сближенным расположением желез [14].

Эндометрий реагирует на изменения гормонального фона даже при доброкачественной гиперплазии. Следовательно, при ГЭ могут наблюдаться морфологические изменения, отражающие динамические гормональные колебания, возникающие под воздействием как эндогенных, так и экзогенных ятрогенных факторов.

При постепенном сокращении количества эстрогенов митотическая активность эпителия в железах

уменьшается. При быстром снижении их концентрации развивается деструкция стромы с геморрагической инфильтрацией. Такие изменения могут быть идентифицированы патоморфологом. В заключении их обозначают как «доброкачественная гиперплазия эндометрия в фазе истощения».

Прекращение стимулирующего воздействия эстрогенов приводит к апоптозу стромальных и эпителиальных клеток эндометрия и, как следствие, распространному разрушению стромы и отторжению эндометрия. Клинически это проявляется массивным маточным кровотечением, чаще всего развивающимся после задержки менструации. Морфологическими признаками гиперпластического эндометрия в состоянии отторжения служат выраженные некробиотические изменения стромы, наличие характерных фибриновых тромбов, неопределенное строение желез, низкая/отсутствующая митотическая активность эпителия, наличие желез с эпителием секреторного типа, децидуоподобная реакция в строме [14]. При анализе гистологического материала трудно определить, что предшествовало этому состоянию – нормальный или патологически измененный эндометрий.

В некоторых случаях после длительного воздействия эстрогенов на эндометрий происходит отсроченная овуляция или введение прогестерона извне. Это вызывает типичные прогестерон-зависимые морфологические изменения, в том числе секреторные изменения эпителия желез и децидуоподобную перестройку стромальных элементов. Митотическая активность практически отсутствует. При патоморфологическом описании такого эндометрия используется термин «доброкачественная гиперплазия эндометрия с дополнительными эффектами прогестерона».

Согласно рекомендациям RCOG [13], после гистологического подтверждения диагноза «доброкачественная гиперплазия эндометрия» проводится оценка факторов риска. В их отсутствие можно ограни-

читься динамическим наблюдением и проведением контрольной биопсии через полгода. При наличии факторов риска, таких как ожирение, бесплодие, ановуляторные состояния, прием тамоксифена, назначают пероральные прогестины (ПП) в непрерывном режиме или содержащую левоноргестрел внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС). ЛНГ-ВМС – первая линия терапии вследствие более выраженного антипролиферативного эффекта. Это может быть объяснено тем, что при использовании внутриматочной системы локальное повышение концентрации левоноргестрела в эндометрии более значимо [15].

Согласно результатам метаанализа, ЛНГ-ВМС по сравнению с ПП более эффективно подавляет пролиферативную активность в эндометрии через три, шесть, 12 и 24 месяца лечения. Относительный риск (ОР) при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) составил 2,30 (1,39–3,82), 3,16 (1,84–5,45), 5,73 (2,67–12,33) и 7,46 (2,55–21,78) соответственно. Пациентки, применявшие ЛНГ-ВМС, реже отмечали нерегулярные кровяные выделения и побочные эффекты терапии (уровень доказательности А), а также нуждались в проведении гистерэктомии (ОР 0,26 (95% ДИ 0,15–0,45)) [13].

Прогестины в непрерывном режиме (медроксипрогестерон 10–20 мг/сут или норэтистерон 10–15 мг/сут) следует назначать пациенткам, которым противопоказана ЛНГ-ВМС или которые отказываются от ее использования (уровень доказательности В). Назначать прогестины в циклическом режиме не рекомендуется из-за более низкой эффективности по сравнению с их применением в непрерывном режиме и использованием ЛНГ-ВМС (уровень доказательности А) [13]. Длительность лечения ЛНГ-ВМС должна составлять шесть месяцев (уровень доказательности В). При хорошей переносимости и потребности в контрацепции оно может быть продлено до пяти лет.

Оценка состояния эндометрия проводится с интервалом шесть месяцев. Наблюдение продолжается до получения двух отрицательных



проб эндометрия (уровень доказательности D). Пациентки должны быть проинформированы о симптомах ГЭ и необходимости незамедлительно обратиться к гинекологу в случае их появления. Для женщин группы риска в отношении рецидива заболевания (например, при индексе массы тела более 35 кг/м²) помимо двух биопсий с интервалом шесть месяцев рекомендовано ежегодно проводить исследование биоптатов эндометрия (уровень доказательности D). Длительность наблюдения для каждой пациентки устанавливается индивидуально, с учетом клинической картины и факторов риска.

Радикальное хирургическое лечение, согласно вышеупомянутым рекомендациям, предлагается пациенткам, не нуждающимся в сохранении фертильности, в следующих случаях:

- 1) выявление атипичской гиперплазии в период наблюдения;
- 2) отсутствие регресса на фоне гормональной терапии, проводимой 12 месяцев;
- 3) рецидив гиперплазии эндометрия по окончании курса гормональной терапии;
- 4) сохраняющиеся маточные кровотечения на фоне проводимой терапии;
- 5) отказ пациентки от медикаментозной терапии.

В период постменопаузы оптимальной считается лапароскопическая гистерэктомия с двухсторонней сальпингоовариэктомией. В пременопаузе вопрос об удалении яичников в каждом конкретном случае решается индивидуально. Тубэктомия может быть рекомендована всем пациенткам, поскольку позволяет снизить риск злокачественных новообразований яичников. По нашему мнению, в качестве альтернативы может рассматриваться проведение гистерэктомии влагалища [16].

Абляция эндометрия не рекомендуется, так как ее выполнение не гарантирует радикальности удаления эндометрия, а формирующиеся внутриматочные синехии затрудняют оценку состояния полости матки.

Атипичская гиперплазия эндометрия

Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия представляет собой моноклональную неинвазивную генетически измененную неоплазму, которая фокально развивается из железистых клеток. В отличие от доброкачественной гиперплазии это предраковый процесс, который может приобретать злокачественный фенотип при дополнительных и переходить в эндометриодную аденокарциному (тип 1). ЭИН характеризуется фокальным изменением желез. Величина фокуса должна быть не менее 1 мм в диаметре. Если фокус меньше 1 мм, постановка диагноза невозможна [14]. Патоморфолог должен дать лишь описательное заключение и рекомендовать повторное исследование эндометрия через три – шесть месяцев. Установление диагноза ЭИН возможно только при наличии двух ключевых признаков: уменьшения стромы менее чем на 45% и атипичии эпителия. В дальнейшем фондовый эндометрий может замещаться неоплазированными железами, процесс становится диффузным.

При ЭИН смысл термина «атипичия» отличается от общепринятого (полиморфизм, гиперхроматизм ядер и др.). Под таковой понимаются любые цитологические отличия эпителия желез неопластического фокуса от эпителия желез эндометриального фона. Фон в свою очередь может отражать любые добро-

качественные изменения эпителия, обусловленные гиперэстрогенией, не компенсированной воздействием прогестерона.

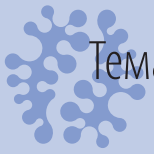
Традиционные подходы к диагностике часто не позволяют определить переход гиперпластического процесса в неопластический, поэтому на основании компьютерной морфометрии были разработаны диагностические критерии ЭИН [17, 18]. Диагностически значимым является одновременное наличие критериев, представленных в табл. 2.

При ЭИН первой линией терапии признана гистерэктомия с сальпингоовариэктомией или без таковой (уровень доказательности B). Предпочтительным доступом считается лапароскопический и вагинальный (уровень доказательности B). Преимущества срочного интраоперационного гистологического исследования или симультанной лимфаденэктомии не доказаны (уровень доказательности C). Абляция эндометрия при ЭИН, так же как и при доброкачественной гиперплазии, не рекомендуется.

Консервативное лечение возможно только при необходимости сохранить способность к деторождению в молодом возрасте и в отсутствие факторов риска [19]. Решение о применении органосохраняющей тактики должно быть принято коллегиально и основываться на серьезных аргументах. При назначении гормонального лечения следует обследовать пациентку

Таблица 2. Критерии, необходимые для диагностики ЭИН

Критерий	Комментарий
Архитектоника	Площадь желез превышает площадь стромы (железисто-стромальное соотношение ≥ 1). Поражаются отдельные железы. Они могут незначительно ветвиться и варьироваться по форме
Цитология	Ядерные и/или цитоплазматические характеристики эпителиальных клеток различаются в железах с аномальной и неизменной архитектурой: изменения в полярности ядер, ядерный полиморфизм или изменение цитоплазматической дифференцировки. В отсутствие нормальных желез необходимо наличие выраженных цитологических изменений
Размер	Максимальный линейный размер > 1 мм
Исключение доброкачественной мимикрии	Доброкачественные состояния с соответствующими признаками: неупорядоченная пролиферация эндометрия, базальный эндометрий, секреторный эндометрий, эндометриальные полипы, реактивные изменения и др.
Исключение злокачественной патологии	Аденокарцинома: наличие лабиринтоподобных желез, солидных участков или выраженной крибриформности



на наличие рака эндометрия или яичников [19].

В качестве первой линии медикаментозной терапии рекомендуется ЛНГ-ВМС, второй – ПП [13]. В результате проведенного лечения в 75% случаев будет получен полный ответ на терапию с регрессом ЭИН. Однако у 35% этих пациенток возможен рецидив [19]. Четверть пациенток не ответит на такую терапию, и уже в первые три года наблюдения у них будет диагностирована персистенция/прогрессирование заболевания. При пролон-

гировании наблюдения до шести лет их процент увеличится до 51%, а через семь лет – до 72% [19]. Поэтому по завершении лечения и реализации репродуктивных задач пациенткам с ЭИН показано выполнение гистерэктомии. Частота живорождения у женщин с ЭИН, активно планирующих беременность, высока и может достигать 73% [19]. Для оценки потенциала эндометрия в отношении малигнизации возможно проведение ИГХ-исследования. В частности, изучение таких маркеров, как PTEN, p53, бета-кате-

хин, Bcl-2, COX-2, p27, p21, MLN-1, -2 и -6, сурвивин, p16, экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER-альфа, ER-бета, PR) (табл. 3).

Согласно британским рекомендациям, при назначении гормонального лечения контрольное исследование эндометрия должно проводиться дважды с интервалом три месяца. При выявлении признаков прогрессирования или персистенции ЭИН хотя бы в одной из проб показана гистерэктомия. В случае получения двух отрицательных проб обследование эндометрия следует проводить один раз в полгода или год.

Эксперты ACOG (2015) указывают, что на сегодняшний день оптимальная длительность и режим терапии, так же как сроки и частота последующих наблюдений, не определены. Однако, согласно имеющимся данным, частота регресса ЭИН при системном введении прогестинов составляет 69% (95% ДИ), при локальном применении – 90% (ДИ 95%) [20, 21].

Заключение

Утвержденная в 2014 г. WHO новая классификация гиперпластических процессов эндометрия позволяет решить ряд важных клинических задач. Однако ее широкому применению препятствует одна нерешенная проблема – усовершенствование и уточнение алгоритмов ведения пациенток. В 2016 г. экспертами RCOG были предложены базовые протоколы ведения женщин с доброкачественной и атипической гиперплазией эндометрия.

В будущем целесообразно расширить понимание роли биомаркеров в диагностике и при динамическом наблюдении за профильными пациентками, определить оптимальную продолжительность лечения и возможные сроки возобновления менопаузальной гормональной терапии после эпизода ГЭ. Необходимо также оценить влияние снижения массы тела, в том числе после бариатрических операций, и изменения образа жизни на частоту рецидивов заболевания и возможность регресса гиперплазии. ☀

Таблица 3. ИГХ-оценка потенциала к озлокачествлению при пролиферативных процессах эндометрия

Биомаркер	Авторы исследований, год	Выводы
PTEN	A. Steinbakk и соавт., 2011 K. Pavlakis и соавт., 2010 J.V. Lacey и соавт., 2008 J.P. Baak и соавт., 2005 A. Orbo и соавт., 2003	В четырех из пяти исследований экспрессия PTEN в образцах, полученных от пациенток с раком эндометрия или ЭИН, была ниже, чем в образцах, полученных от пациенток с ГЭ. Чувствительность возростала при комбинации с другими признаками ЭИН
p53	A. Steinbakk и соавт., 2011	Снижение экспрессии p53 характерно для ЭИН (по сравнению с ГЭ)
Бета-катехин	A. Steinbakk и соавт., 2011	Ядерная, но не цитоплазматическая или мембранная экспрессия бета-катехина была характерна для ЭИН
Bcl-2	A. Steinbakk и соавт., 2011	Снижение экспрессии Bcl-2 менее чем на 80% в образцах характерно для прогрессии ГЭ в ЭИН
COX-2	A. Steinbakk и соавт., 2011	Снижение экспрессии p53 характерно для ГЭ, в образцах ЭИН – экспрессия отрицательная
p27	A. Steinbakk и соавт., 2011	Снижение экспрессии p27 отмечено в образцах ГЭ, при снижении на 17% и менее высок риск прогрессии в ЭИН, при раке эндометрия отмечалось дальнейшее снижение экспрессии
p21	A. Steinbakk и соавт., 2011	Прогностическая значимость не доказана
MLN-1, -2 и -6	A. Orbo и соавт., 2003	При сочетании ГЭ с ЭИН экспрессия MLN-1, -2 и -6 снижена
Сурвивин	A. Steinbakk и соавт., 2011	Экспрессия возрастает прогрессивно по мере трансформации ГЭ в рак эндометрия. Прогностически значимо наличие ≥ 21% сурвивин-положительных клеток
p16	A. Steinbakk и соавт., 2011	Экспрессия прогрессивно увеличивается по мере трансформации ГЭ в рак эндометрия. Прогностически значима экспрессия p16 > 80%
ER-альфа	B. Pieczyńska и соавт., 2011 J. Hu и соавт., 2008 E.F. Chakravarty и соавт., 2008 S. Bircan и соавт., 2005 O. Nunobiki и соавт., 2003 J. Uchikawa и соавт., 2003	Различная степень достоверности результатов. Большинство авторов отмечали увеличение экспрессии ER-альфа
ER-бета	E.F. Chakravarty и соавт., 2008 J. Hu и соавт., 2008	Снижение соотношения «ER-бета/ER-альфа»
PR	B. Pieczyńska и соавт., 2011 L. Ghabreau и соавт., 2004 E.J. Orejuela и соавт., 2005 J. Uchikawa и соавт., 2003 O. Nunobiki и соавт., 2003	Данные противоречивы



Литература

1. Giuntoli R., Zacur H., Goff B. et al. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia, 2014 // www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia source=see_link.
2. Ozdegirmenci O., Kayikcioglu F., Bozkurt U. et al. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia // Gynecol. Obstet. Invest. 2011. Vol. 72. № 1. P. 10–14.
3. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D. et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015. Vol. 75. № 2. P. 135–136.
4. Allison K.H., Reed S.D., Voigt L.F. et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? // Am. J. Surg. Pathol. 2008. Vol. 32. № 5. P. 691–698.
5. Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group // Gynecol. Oncol. 2000. Vol. 76. № 3. P. 287–290.
6. Sherman M., Ronnett B.M., Ioffe O.B. et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification // Int. J. Gynecol. Pathol. 2008. Vol. 27. № 3. P. 318–325.
7. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
8. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D. et al. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification // Histopathology. 2014. Vol. 64. № 2. P. 284–292.
9. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system // Cancer. 2005. Vol. 103. № 11. P. 2304–2312.
10. Mutter G.L., Kauderer J., Baak J.P. et al. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Hum. Pathol. 2008. Vol. 39. № 6. P. 866–874.
11. Zaino R., Carinelli S.G., Ellenson L.H. et al. Tumours of the Uterine Corpus: Epithelial Tumours and Precursors. Lyon: WHO Press, 2014.
12. Lacey J.V., Mutter G.L., Nucci M.R. et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies // Cancer. 2008. Vol. 113. № 8. P. 2073–2081.
13. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T. et al. RCOG Green-top Guideline: Management of Endometrial Hyperplasia, 2016 // www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf. (2 May 2016, date last accessed).
14. Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5 (29). С. 5–10.
15. Nilsson C.G., Haukkamaa M., Vierola H., Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1982. Vol. 17. № 6. P. 529–536.
16. Schindlbeck C., Klausner K., Dian D. et al. Comparison of total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy // Arch. Gynecol. Obstet. 2008. Vol. 277. № 4. P. 331–337.
17. Robboy S., Mutter G., Prat J. et al. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd ed., 2008.
18. Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway // J. Clin. Pathol. 2000. Vol. 53. № 9. P. 697–703.
19. Kalogera E., Dowdy S.C., Bakkum-Gamez J.N. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives // Int. J. Womens Health. 2014. Vol. 6. P. 691–701.
20. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers // Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 120. № 5. P. 1160–1175.
21. Gallos I.D., Shehmar M., Thangaratinam S. et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 203. № 6. P. 547 e1–547.10.

Hyperplastic Endometrial Processes: the New Approach to the Problem

V.V. Korennaya, Ye.Ye. Mass, Yu.A. Koloda, T.N. Poletova

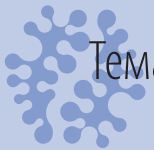
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Vera Vyacheslavovna Korennaya, drkorennaya@mail.ru

Endometrial hyperplastic processes - one of the most common gynecological diseases. In 2014, the World Health Organization experts made fundamental changes in endometrial hyperplasia classification, highlighting its two variants: endometrioid intraepithelial neoplasia and benign hyperplasia. In 2016, for the first time, guidelines for the management of patients with hyperplastic endometrial processes were published by the Royal College of Obstetricians and Gynecologists of the UK. The article describes and discusses a new classification and algorithms of patient management with endometrial hyperplastic processes.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, benign hyperplasia, treatment algorithm

Эндокринология



Клиника
профессора
Калинченко,
Москва

Гиперандрогения: мифы и реальность

А.В. Меликова

Адрес для переписки: Анула Викторовна Меликова, melanabel@mail.ru

В настоящее время накоплено немало исследований и практического опыта по гиперандрогении у женщин, однако до сих пор нет четких критериев постановки данного диагноза, в связи с чем остро стоит проблема гипердиагностики и вытекающей из этого неправильной тактики лечения пациенток. В статье представлены результаты крупных и известных на сегодняшний день исследований в этой области, ставящие под сомнение негативное влияние избытка андрогенов на женское здоровье.

Ключевые слова: гиперандрогения, тестостерон, синдром поликистозных яичников, женский пол

Гиперандрогения – расстройство эндокринного статуса, обусловленное избыточной продукцией андрогенов. Данный синдром встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста [1] и является следствием повышенной продукции андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках. Однако такое разделение носит весьма условный характер, так как повышенная продукция андрогенов в надпочечниках может приводить к их повышенной продукции в яичниках и наоборот [2]. Впервые гиперандрогению в виде синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) описал A. Vallisneri еще в 1721 г. [3]. Подробно изучили и описали классическую форму «склерокистозных яичников» в 1935 г. I. Stein и M. Leventhal: «Молочные железы, как правило, в норме. У некоторых пациенток наблюдается явная тенденция к маскулинизации. Выявлен типичный ромбовидный тип оволосения

лобка, волосы на лице, руках и ногах, изменения кожи. Отсутствует изменение тембра голоса. Наружные половые органы не изменены, в редких случаях гипертрофированы малые половые губы. Либи́до не изменено, несмотря на изменения в яичниках» [4].

В настоящее время в научной литературе и клинической практике проблема гиперандрогении сохраняет свою актуальность и значимость. Но связаны ли эти значимость и актуальность с избытком андрогенов? И каковы критерии истинной гиперандрогении?

К классическим клиническим ее проявлениям принято относить гирсутизм, акне и алопецию. По данным ряда авторов, гиперандрогения помимо гирсутизма, акне и алопеции должна приводить к маскулинизации внешнего вида, развитию ожирения по мужскому типу, артериальной гипертензии, аменореи и овуляторной дисфункции, приводящей к бесплодию [5],

огрубению голоса, повышению либи́до, гипертрофии клитора, увеличению мышечной массы, уменьшению молочных желез [6].

Согласно современным рекомендациям, при наличии выраженных клинических проявлений избытка андрогенов лабораторное подтверждение не является обязательным. Кроме того, для лабораторного подтверждения гиперандрогении, к сожалению, точные диагностические критерии до настоящего времени не разработаны, что связано с рядом причин. В первую очередь это связано с методологическими ограничениями точного определения более низких, чем у мужчин, уровней тестостерона, характерных для женщин. Известно, что даже у мужчин определение уровня общего тестостерона в крови на основе наиболее распространенных в клинической практике методов радиоиммунного анализа имеет высокие уровни погрешности. В нижних процентилях диапазона концентрации общего тестостерона для женщин погрешность особенно велика.

Более того, плазменный уровень тестостерона как у мужчин, так и у женщин может не соответствовать его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом возможности связывания половыми стероидами с белками-переносчиками плазмы крови (например, необратимо с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), обратимо с альбуминами плазмы)



и наличия механизмов внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов. Затруднительность точного определения уровней фракций тестостерона у женщин в рутинной практике не позволяет с высокой достоверностью оценить взаимосвязь между концентрацией тестостерона и возможными клиническими проявлениями гиперандрогении в разные периоды жизни женщины. Однако, по мнению мировых экспертов, решение методологических проблем корректного измерения концентрации тестостерона у женщин (так же, как у мужчин) может быть связано с более широким внедрением в клиническую практику самого точного метода определения уровней стероидных гормонов в крови – хромато-масс-спектрометрии [7, 8]. Кроме того, концентрация андрогенов у женщин, так же как у мужчин, зависит от времени суток и возраста. Этнические различия клинических проявлений гиперандрогении ставят под сомнение правомерность данного диагноза (низкий процент гирсутизма среди женщин из Восточной Азии), что, скорее, связано с наличием различной чувствительности тканей к андрогенам [9].

Проблема гиперандрогении стала источником многочисленных мифов о вреде андрогенов и необоснованной гипердиагностики с последующим назначением антиандрогенных препаратов, что, бесспорно, связано с неправильным представлением о физиологической роли тестостерона в жизни женщины.

Нормальная физиология андрогенов в женском организме

Андрогены у женщин синтезируются яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые также принимают активное участие в метаболизме. Набор андрогенов и у женщин, и у мужчин включает дегидроэпиандростерон-сульфат, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон (5-альфа-ДГТ), но в отличие от мужчин у женщин концент-

рация первых трех гормонов выше, чем двух последних. Синтез андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется аденокортикотропным, а в яичниках – лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагандулярными аутопаракринными механизмами [10].

У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, еще 25% – в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормонов: дегидроэпиандростендиона и дегидроэпиандростендион-сульфата, которые являются универсальными прогормонами, синтезирующимися в надпочечниках, причем в количествах, превышающих уровень секреции кортизола, а содержание дегидроэпиандростендиона в крови уступает только уровню холестерина [11, 12]. Тестостерон у женщин функционирует как прогормон, который метаболизируется в 5-альфа-ДГТ или 17-бета-эстрадиол в тканях-мишенях [13]. Помимо этого тестостерон может синтезироваться в тканях-мишенях по требованию. Данный гормон у женщин оказывает как непосредственное действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону (именно он необходим для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, а также является основным участником метаболизма жировой и в большей степени мышечной ткани, в том числе детрузора и сфинктеров мочевого пузыря), так и опосредованное влияние – через переход в 5-альфа-ДГТ, регулирующий метаболизм волосяных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала [13].

Синергическое действие тестостерона с эстрогенами чрезвычайно важно для полноценных физиологических эффектов в центральной нервной системе, костной ткани, ткани молочной железы, яичников и т.д. Поэтому изменение синтеза или метаболизма тестостерона может иметь неблагоприятные по-

следствия и для женского здоровья (репродуктивной, мочеполовой, костно-мышечной, центральной нервной системы, сексуальной сферы), и для качества жизни женщины в целом [13–19].

В норме уровень плазменного тестостерона у женщин превышает в десятки раз уровень плазменного эстрадиола. В связи с этим наиболее вероятен тот факт, что именно тестостерон является одним из наиболее активных половых стероидных гормонов у женщин [13, 20].

Для обеспечения слаженной работы женского организма в любом возрасте, несомненно, нужны эффекты всех трех стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов).

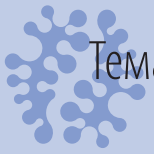
Они имеют огромное значение для регуляции клеточного метаболизма (транскрипции и внутриклеточной передачи сигнала, связывания цинка, кальция и ДНК, обеспечения нормальной функции митохондрий клеток, направленной не только на синтез энергии, но и на инактивацию свободных радикалов кислорода).

Кроме того, активация рецепторов этих гормонов оказывает влияние на гены. Активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600 генов, прогестероновых – около 1800 генов, андрогеновых рецепторов – около 250 генов [21].

Основные функции тестостерона в женском организме

Благодаря последним исследованиям помимо основных биологических, ранее общеизвестных эффектов андрогенов были открыты их новые механизмы влияния на организм женщины.

По результатам последних исследований, рецепторы к андрогенам у женщин расположены в клетках практически всех тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг, си-



новиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [17, 22–25]. Исходя из этого, можно предположить, что дефицит тестостерона у женщин – это не только сексуальные нарушения, но и изменение настроения, сопровождающееся тревогой, раздражительностью, депрессией, физическая усталость, потеря костной и мышечной массы (остеопороз и саркопения), ожирение, изменение познавательной и когнитивных функций (болезнь Альцгеймера), нарушение памяти, хроническая боль, нарушение мочеиспускания, в том числе недержание мочи, репродуктивные нарушения и т.д. [13, 17, 18, 25–39]. К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, демонстрирующих важность андрогенов в жизни женщин. Однако, как показывает практика, диагноз «гиперандрогения» является предпочтительным в любой ситуации, сопровождающейся даже единичными клиническими проявлениями, такими как акне, гирсутизм, нарушения овариально-менструального цикла.

Основные мифы о гиперандрогении

Миф 1. Гирсутизм, угри, алопеция и олигоменорея являются клиническими проявлениями избытка андрогенов.

Как показывают исследования, гирсутизм сопровождается повышением уровня андрогенов лишь в 70–80% случаев. Он значительно реже встречается у женщин из азиатских стран. У 20–30% женщин гирсутизм не сопровождается овуляторной дисфункцией и повышением уровня андрогенов. Всем хорошо известна генетически обусловленная высокая чувствительность рецепторов волосных фолликулов к воздействию андрогенов. Дополнительно хотелось бы подчеркнуть важный фактор, регулирующий развитие роста волос, – активность 5-альфа-редуктазы. В ряде случаев у женщин с генетической предрасположенностью ее активность повышена под стимулирующим воздействием высоких уровней инсулина [40, 41].

В ретроспективном исследовании S. Karrer-Voegeli и соавт. (2009) (228 пациенток, наблюдение – шесть лет) было показано, что уровни общего слюнного тестостерона не коррелируют с оценкой гирсутизма. Пациентки с гирсутизмом имеют более низкие уровни ГСПГ и более высокие уровни андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата и слюнного тестостерона. Однако ни один андрогенный параметр не позволяет в нем идентифицировать все случаи гиперандрогении [42].

В исследовании R.L. Glaser и соавт. (2012) принимали участие 285 пациенток с дефицитом тестостерона, 27% из них страдали алопецией. На фоне применения в течение 12 месяцев импланта с тестостероном 63% из них отметили значительное улучшение роста волос на голове. В связи с тем что ни одна пациентка не пожаловалась на потерю волос на фоне терапии тестостероном, это ставит под сомнение роль андрогенов в развитии алопеции [43].

Миф 2. Гиперандрогения – это всегда олиго- и аменорея.

В соответствии с последними рекомендациями Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association Clinical Endocrinologists – AACE) гиперандрогения сопровождается овуляторной дисфункцией, а олиго- или аменорея является одним из диагностических критериев для постановки диагноза «синдром поликистозных яичников» как наиболее часто встречающейся классической модели гиперандрогении. Однако в ряде исследований была подчеркнута чрезвычайно важная роль тестостерона в регуляции овуляции и обеспечении нормального менструального цикла. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в перiovуляторный период менструального цикла [13, 44, 45]. N. Gleicher и соавт. (2008–2014) выдвинули новую революционную концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин, обусловленных овуляторной дисфункцией [36, 46, 47]. Их исследо-

вания продемонстрировали, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном [36, 46, 47]. Это является объяснением подъема плазменного уровня тестостерона у женщин в перiovуляторном периоде. При соблюдении идентичных клинических параметров и программ стимуляции яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения частота наступления беременности (16,18 против 40,15%, $p < 0,0001$) и имплантации эмбрионов (10,07 против 22,41%, $p = 0,002$) при значениях тестостерона крови $\leq 1,115$ нмоль/л оказалась статистически значимо ниже, чем при значениях $> 1,115$ нмоль/л. Авторы исследования полагают, что базальный уровень общего тестостерона крови у женщин $\leq 1,115$ нмоль/л может служить показателем более низкой частоты имплантации после экстракорпорального оплодотворения у женщин со сниженным фолликулярным резервом [10, 13, 39].

Гиперинсулинемия, вызывая снижение ГСПГ, приводит к гиперандрогении за счет свободного тестостерона [48]. В свою очередь гиперинсулинемия стимулирует выработку 5-альфа-редуктазы, которая отрицательно влияет на рост и пролиферацию клеток гранулезы, тем самым ухудшая рост фолликулов и овуляцию [49].

Вышеперечисленные факты подвергают сомнению роль гиперандрогении в развитии хронической овуляторной дисфункции.

Миф 3. Гиперандрогения приводит к ожирению и бесплодию.

Патофизиология ожирения при СПКЯ как классической модели гиперандрогении сложна. Одним из возможных механизмов может быть взаимодействие между резистентностью к инсулину и совместное гонадотропное ЛГ-стимулирующее действие инсулина и, как следствие, увеличение уровня циркулирующего андрогена. Подробная схема взаимодействия между абдоминальным ожирением, ин-

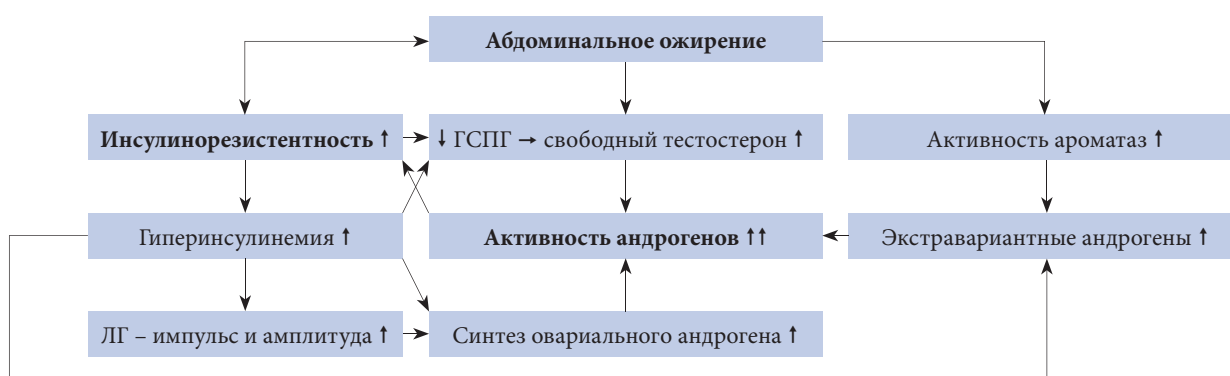


Схема патогенеза и прогрессирования СПКЯ

сулинорезистентностью и гиперандрогенией в патогенезе и прогрессировании СПКЯ представлена на рисунке [45]. Гиперинсулинемия – причина снижения сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению в сыворотке свободных и метаболически активных андрогенов [48, 50], снижению клиренса андрогенов и активности ароматазы, усилению стероидогенеза. Кроме того, использование метформина приводит к улучшению менструального цикла и снижению уровня андрогенов [45]. В ряде исследований метформин продемонстрировал положительный эффект на динамику снижения антимюллерова гормона, который повышен в два-три раза у женщин с ановуляторным бесплодием при СПКЯ, что также ставит под сомнение гиперандрогению как первичное звено в возникновении бесплодия [51–53].

Что же является реальностью? Как правило, большая часть гиперандрогений приходится на синдром поликистозных яичников, в то время как на неклассические формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (недостаточность 21-й дегидрогеназы), синдром HAIR-AN, андрогенсекретирующие опухоли и гиперандрогению, вызванную приемом лекарственных средств, – менее 10% случаев. Что касается последних, то постановка этих диагнозов проста ввиду четкого определения критериев диагностики, в то время как синдром поликистозных яичников – сложный (и в настоящее время) для вери-

фикации диагноз. Часто возникает его гипердиагностика с последующим необоснованным назначением препаратов с антиандрогенным эффектом.

В 2015 г. в журнале «Эндокринологическая практика» были опубликованы новые рекомендации ААСЕ. Наличие хотя бы двух из трех перечисленных критериев является основанием для постановки диагноза «синдром поликистозных яичников»: хроническая ановуляция, гиперандрогенизм (клинический или биологический) и поликистозные яичники. Длина цикла > 35 дней предполагает хроническую ановуляцию, длина цикла, несколько превышающая нормальную (32–35 дней) или слегка нерегулярная (от 32 до 35–36 дней), требует уточнения наличия овуляторной дисфункции. По данным ультразвуковой диагностики, объем хотя бы одного яичника должен быть более 10 см³, мультифолликулярное строение – насчитывать 25 и более фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре [54]. Уровни свободного тестостерона более чувствительны, чем измерение его общей фракции, для установления существования избытка андрогенов [54]. К сожалению, до сих пор не определены референсные значения уровней общего и свободного тестостерона, что, собственно, является краеугольным моментом в многочисленных дискуссиях при постановке диагноза и выборе метода терапии [10, 13]. Большинство авторов считают, что лечение гиперандрогении в основном симптоматическое, основные его цели включают нор-

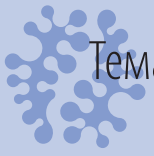
мализацию менструального цикла, устранение кожных проявлений, устранение и профилактику сопутствующих метаболических нарушений, лечение бесплодия, вызванного ановуляцией. Комбинация разных методов терапии дает наилучшие результаты [55].

Заключение

Цель данной обзорной статьи – развеять сложившиеся годами предубеждения о гиперандрогении как неразрешимой проблеме. Клинические признаки, которые трактуются как гиперандрогения, есть не что иное, как многоликие проявления инсулинорезистентности. Они не могут и не должны расцениваться как абсолютный или относительный избыток андрогенов. К сожалению, современные тенденции нарастающей необоснованной постановки диагнозов «гиперандрогения» и «синдром поликистозных яичников», незнание патогенеза заболевания привели к рутинному массовому использованию препаратов с антиандрогенным эффектом, что влечет за собой усугубление течения заболевания и нарастание метаболических нарушений, ассоциированных с инсулинорезистентностью и дефицитом андрогенов.

Только глубокое знание поможет правильно поставить диагноз и выбрать эффективную этиопатогенетическую терапию, что позволит улучшить гормональное и репродуктивное здоровье женщин и повысить качество их жизни. 🌟

Эндокринология



Литература

1. *Yildiz B.O.* Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 20. № 2. P. 167–176.
2. *Беляева Л.Е., Шебеко В.И.* Гинекологическая эндокринология. Патофизиологические основы. М.: Медицинская литература, 2009.
3. *Speca S., Napolitano C., Tagliaferri G.* The pathogenetic enigma of polycystic ovary syndrome // *J. Ultrasound.* 2007. Vol. 10. № 4. P. 153–160.
4. *Stein I.F., Leventhal M.L.* Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries // *AJOG.* 1935. Vol. 29. № 2. P. 181–191.
5. *Simon J.* Androgen. Health Women. National Women's Health Resource Center, 2016.
6. *Goodman N.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders, 2001.
7. *Kushnir M.M., Rockwood A.L., Roberts W.L. et al.* Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52. № 1. P. 120–128.
8. *Vicente F.B., Smith F.A., Sierra R., Wang S.* Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44. № 1. P. 70–75.
9. *Шепелькевич А.П., Мантачик М.В.* Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников // *Лечебное дело.* 2014. № 2 (36). С. 21–26.
10. *Burger H.G.* Androgen production in women // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. Suppl. 4. P. 3–5.
11. *Labrie F., Luu-The V., Bélanger A., Lin S.X. et al.* Is dehydroepiandrosterone a hormone? // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. № 2. P. 169–196.
12. *Sluijmer A.V., Heineman M.J., De Jong F.H., Evers J.L.* Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 7. P. 2163–2167.
13. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О.* Роль тестостерона в женском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология и физиология тестостерона у женщин // *Gynecology Endocrinology.* 2015. № 14 (115). С. 52–57.
14. *Калинченко С.Ю., Анетов С.С.* Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач.* 2009. № 3. С. 28–30.
15. *Калинченко С.Ю., Анетов С.С.* Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач.* 2010. № 8. С. 78–83.
16. *Калинченко С.Ю., Анетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А.* Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач.* 2012. № 3. С. 20–24.
17. *Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Анетов С.С.* Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014. № 1. С. 33–43.
18. *Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A. et al.* Androgen therapy in women: for whom and when? // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. № 4. P. 731–737.
19. *Tan R.S., Teoh S.H.* Testosterone use in women: how safe is it? // *Curr. Drug Saf.* 2013. Vol. 8. № 2. P. 120–127.
20. *Glaser R., Dimitrakakis C.* Testosterone therapy in women: myths and misconceptions // *Maturitas.* 2013. Vol. 74. № 3. P. 230–234.
21. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т. и др.* Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // *Consilium Medicum. Гинекология.* 2009. Т. 11. № 5. С. 9–16.
22. *Traish A.M., Kim S.W., Stancovic M. et al.* Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina // *J. Sex. Med.* 2007. Vol. 4. № 3. P. 609–619.
23. *Berman J., Almeida F., Jolin J.* Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 4. P. 925–931.
24. *Musicki B., Liu T., Lagoda G.A. et al.* Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. Suppl. 3. P. S247–253.
25. *Notelovitz M.* Androgen effects on bone and muscle // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. № 4. P. 34–41.
26. *De Villiers T.J., de Gass M.L., Haines C.J. et al.* Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. № 2. P. 203–204.
27. *Fernández-Carvajal J., Luz-Araujo H., Guerra-Velázquez M. et al.* Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel // *Endocrinol. Nutr.* 2012. Vol. 59. № 1. P. 44–49.
28. *Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S.* Testosterone in women – the clinical significance // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. № 12. P. 980–992.
29. *Glaser R., York A.E., Dimitrakakis C.* Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) // *Maturitas.* 2011. Vol. 68. № 4. P. 355–361.
30. *Ho M.H., Bhatia N.N., Bhasin S.* Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 16. № 5. P. 405–409.
31. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др.* Андрогены и симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исключительно мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 4. С. 40–48.
32. *Lee S.W., Jeong B.S., Choi J., Kim J.W.* Sex differences in interactions between nucleus accumbens and visual cortex by explicit visual erotic stimuli: an fMRI study // *Int. J. Impot. Res.* 2015. Vol. 27. № 5. P. 161–166.
33. *Радзинский В.Е., Калинченко С.Ю., Анетов С.С.* Терапия андрогенами в гинекологической практике // *Вестник Российского университета дружбы народов.* 2010. № 6. С. 196–204.



34. *Somboonporn W., Davis S., Seif M.W., Bell R.* Testosterone for peri- and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 4. CD004509.
35. *Tarantino U., Piccirilli E., Fantini M. et al.* Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015. Vol. 97. № 5. P. 429–437.
36. *Gleicher N., Barad D.H.* Androgen priming before ovarian stimulation for IVF // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 12. P. 2868–2870.
37. *Maclaran K., Panay N.* The safety of postmenopausal testosterone therapy // *Womens Health.* 2012. Vol. 8. № 3. P. 263–275.
38. *Wierman M.E., Arlt W., Basson R. et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 10. P. 3489–3510.
39. *Lu Q., Shen H., Li Y. et al.* Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Vol. 31. № 4. P. 485–491.
40. *Azziz R.* The evaluation and management of hirsutism // *Obstet Gynecol.* 2003. Vol. 101. № 5. Pt. 1. P. 995–1007.
41. *Wu C., Wei K., Jiang Z.* 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. Vol. 15. № 1. ID 21.
42. *Karrer-Voegeli S., Rey F., Reymond M.J. et al.* Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism // *Medicine (Baltimore).* 2009. Vol. 88. № 1. P. 32–45.
43. *Glaser R.L., Dimitrakakis C., Messenger A.G.* Improvement in scalp hair growth in androgen-deficient women treated with testosterone: a questionnaire study // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166. № 2. P. 274–278.
44. *Buia H.N., Slussb P.M., Blinckoc S. et al.* Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay // *Steroids.* 2013. Vol. 78. № 1. P. 96–101.
45. *Pinola P.* Hyperandrogenism, menstrual irregularities and polycystic ovary syndrome. Impact on female reproductive and metabolic health from early adulthood until menopause. *Acta Univ. Oul. D* 1380, 2016.
46. *Gleicher N., Barad D.H., Kushnir V.A. et al.* Poor responders and androgen adjuvant treatment: "Still haven't found what I'm looking for..." // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 650–652.
47. *Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H.* The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. № 8. ID 116.
48. *Rosenfield R.L., Ehrmann D.A.* The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited // *Endocr. Rev.* 2016. Vol. 37. № 5. P. 467–520.
49. *Kayampilly P.P., Wanamaker B.L., Stewart J.A. et al.* Stimulatory effect of insulin on 5 α -reductase type 1 (SRD5A1) expression through an Akt-dependent pathway in ovarian granulosa cells // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151. № 10. P. 5030–5037.
50. *Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. et al.* A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. № 1. P. 83–89.
51. *Neagu M., Cristescu C.* Anti-Müllerian hormone – a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome // *J. Med. Life.* 2012. Vol. 5. № 4. P. 462–464.
52. *Karnath B.M.* Signs of hyperandrogenism in women // *Hospital Physician.* 2008. October. P. 25–30 // www.turner-white.com/pdf/hp_oct08_androgenism.pdf.
53. *Foroozanfard F., Samimi M., Almadani K.H., Sehat M.* Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome // *Electron. Physician.* 2017. Vol. 9. № 12. P. 5969–5973.
54. *Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1 // *Endocr. Pract.* 2015. Vol. 21. № 11. P. 1291–1300.
55. *Карр Б., Блэкуэлл Р., Азиз Р.* Руководство по репродуктивной медицине. М., 2015.

Hyperandrogenia: Myths and Reality

A.V. Melikova

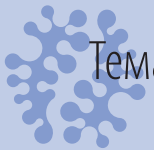
Professor Kalinchenko's clinic, Moscow

Contact person: Anula Viktorovna Melikova, melanabel@mail.ru

Currently, a lot of research and practical experience on hyperandrogenism in women has been accumulated, however, there are still no clear criteria for the diagnosis, which is why the problem of overdiagnosis and the consequent wrong tactics of treatment of patients is acute. The article presents the results of large and well-known studies in this field, which call into question the negative effect of androgen excess on women's health.

Key words: hyperandrogenia, testosterone, polycystic ovary syndrome, female sex

Эндокринология



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Гестационный сахарный диабет

А.Н. Оранская

Адрес для переписки: Алевтина Николаевна Оранская, anor2004@list.ru

В статье проанализирован международный опыт в области диагностики и лечения гестационного сахарного диабета, наблюдения и ведения таких пациенток и их детей в послеродовом периоде. Обозначены вопросы для дискуссии и дальнейшего разбора.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, пероральный глюкозотолерантный тест, генетическое обследование

История вопроса

История изучения гестационного сахарного диабета (ГСД) началась 95 лет назад. Именно тогда H.G. Bennowitz впервые описал ассоциированную с беременностью гипергликемию, а в 1923 г. была опубликована его работа «De Diabete Mellito Graviditatis Symptomate» [1]. В 1949 г. P. White разработала классификацию нарушений углеводного обмена во время беременности, в которой учитывалось время начала заболевания, его продолжительность и наличие сосудистых осложнений [2].

Первое проспективное исследование углеводного обмена у беременных проведено в 1954 г. С этого времени стали использовать тест с 50 г глюкозы и определять гликемию венозной крови через час после углеводной нагрузки [3, 4]. J.B. O'Sullivan впервые применил термин ГСД, под которым подразумевалось повышение гликемии у беременных [5].

В 1980 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения

(World Health Organization – WHO) ввели понятие «диабет беременной женщины». ГСД был выделен в отдельный тип заболевания [6]. Под ГСД стали понимать повышение гликемии, впервые выявленное во время беременности [7].

В 1992 г. M.B. Landon и S.G. Gabbe предложили другую классификацию ГСД. Данная классификация позволяла выявлять легкие нарушения углеводного обмена во время беременности без использования количественных критериев гликемии [8, 9].

В 1994 г. эксперты WHO ввели термин «гестационные нарушения толерантности к глюкозе», а в 1999 г. пересмотрели классификацию СД и, приняв во внимание рекомендации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), разграничили ГСД и СД у беременных [10].

В 1997 г. Экспертный комитет по диагностике и классификации сахарного диабета США (Expert Committee Diagnosis Classification

Diabetes Mellitus – ECDCDM) опубликовал сообщение о негативном влиянии ГСД в перинатальный период, а также о существенном повышении риска развития сахарного диабета у перенесших ГСД [11].

В настоящее время большое внимание уделяется генетическому анализу, патологии секреции энтероинсулярных гормонов (глюкагона, глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида), вероятности манифестации моногенной формы диабета (Maturity-Onset Diabetes Young – MODY) в период беременности.

Определение и эпидемиология

Гестационный сахарный диабет – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета [12]. Частота его встречаемости неуклонно увеличивается во всех странах, что может быть связано с более тщательным обследованием беременных, увеличением распространенности ожирения, возраста беременных.

Согласно данным литературы, за последние 20 лет встречаемость ГСД во всех странах увеличилась с 2–4 до 7–22%. Если рассматривать общее число беременных с СД, то 90% случаев приходится именно на ГСД [13–16].



После родоразрешения у большинства пациенток толерантность к глюкозе нормализуется. Однако при обследовании в отдаленные сроки (спустя 10–12 лет) у 40–60% женщин развивается СД, преимущественно 2 типа [17]. Согласно результатам исследований, проведенных в 2012 г., в послеродовом периоде у женщин с ГСД сохраняются изменения секреции инсулина и пониженная чувствительность к нему, что более типично для СД 2 типа [18].

Беременность и диабет

Беременность сама по себе является диабетогенным фактором. При ее наступлении существенно изменяются обменные процессы. Увеличивается секреция гипофизом пролактина, меланоцитстимулирующего гормона. До полного формирования плаценты повышается секреция эстрогенов и прогестерона. Это обеспечивает рост и развитие эмбриона на данном этапе (первый триместр беременности, полное созревание плаценты к 16-й неделе беременности). Уровень кортизола изменяется на протяжении всего периода гестации и к его окончанию может увеличиться в три раза [19].

Плацента – это эндокринная железа с ограниченным временем жизни. Являясь связующим звеном между плодом и организмом матери, она секретирует в материнский кровоток белковые и стероидные гормоны: хорионический гонадотропин, обладающий биологическими свойствами лютеинизирующего гормона, плацентарный лактогенный гормон, сходный по ряду биологических свойств с пролактином гипофиза и гормоном роста, эстрогены, прогестерон, кортикостероиды. Активность синтеза и секреции большинства гормонов плаценты со временем усиливается и достигает максимума в третьем триместре. Эти гормоны обладают контринсулярным эффектом – снижают чувствительность периферических тканей к эндогенному инсулину. Во второй половине бе-

ременности связывание инсулина с рецепторами и его супрессивное действие на глюконеогенез снижаются. Как следствие, повышается постпрандиальная гликемия. Дополнительным фактором, объясняющим данный процесс, является более быстрое достижение пика всасывания углеводов на фоне увеличившегося времени всасывания вследствие снижения сократительной (двигательной) активности желудочно-кишечного тракта. При физиологически нормальном углеводном обмене нарастающая инсулинорезистентность компенсируется повышением секреции инсулина – в два-три раза за счет первой и второй фаз. В период гестации отмечается компенсаторное физиологическое увеличение (в среднем на 10–15%) массы бета-клеток. При беременности ухудшается связывание инсулина адипоцитами, но не связывание инсулина миоцитами. На 37–38-й неделе беременности снижается выработка плацентарных гормонов, что может приводить к развитию гипогликемических состояний. В этот период отмечается увеличение глюконеогенеза и снижение усвоения глюкозы. При нарушении механизмов регуляции гликемии возрастает поступление глюкозы к плоду, что вызывает гиперинсулинемию и гиперплазию бета-клеток. Эти процессы приводят к макросомии.

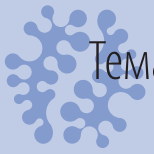
При беременности компенсаторно-регуляторным механизмом для снижения гликемии можно считать уменьшение почечного порога для глюкозы.

Кроме того, плацента является основным органом, через который плод получает питательные вещества: глюкозу, аминокислоты, липиды (холестерин (ХС), свободные жирные кислоты (СЖК)). Проникновение глюкозы через плацентарный барьер происходит путем ускоренной диффузии (в зависимости от градиента концентрации). Плод утилизирует глюкозу в два-три раза быстрее, чем взрослый человек. У женщин начиная с ранних

За последние 20 лет встречаемость ГСД во всех странах увеличилась с 2–4 до 7–22%. Если рассматривать общее число беременных с СД, то 90% случаев приходится именно на ГСД. После родоразрешения у большинства пациенток толерантность к глюкозе нормализуется. Однако при обследовании в отдаленные сроки (спустя 10–12 лет) у 40–60% женщин развивается СД, преимущественно 2 типа

сроков беременности гликемия снижается на 0,5–1,0 ммоль/л и составляет 3,8–4,2 ммоль/л [20]. Таким образом, в норме среднесуточный уровень глюкозы в крови физиологически здоровой беременной ниже, чем у небеременной. Путем диффузии через плаценту также попадают кетоновые тела, аминокислоты имеют активный транспортный механизм. Инсулин не проникает через плацентарный барьер. В плаценте происходит его усиленный распад [21].

Инсулинорезистентность приводит к избыточной массе тела/ожирению у матери, что в свою очередь усугубляет компенсаторную гиперинсулинемию. Необходимо отметить, что изменение чувствительности к инсулину до беременности может наблюдаться и у женщин с нормальной или пониженной массой тела. При прогрессировании беременности и развитии ГСД чувствительность к инсулину будет снижаться еще больше [18]. Исследование соотношения «инсулиночувствительность/инсулиносекреция» у пациенток с ГСД показало, что только у 20–30% из них бета-клетки функционируют нормально. При увеличении инсулинорезистентности и уменьшении секреции инсулина в плазме крови повышается концентрация глюкозы, СЖК,



некоторых аминокислот и кетонов [22].

Увеличение уровня СЖК может привести к развитию печеночной инсулинорезистентности у матери. У детей, рожденных от матерей с высоким уровнем СЖК и триглицеридов, отмечается большая масса тела и толщина кожной складки, а также величина сывороточных СЖК [23]. Уровень СЖК и триглицеридов в третьем триместре беременности имеет положительную корреляцию как с индексом массы тела (ИМТ) матери, так и с массой плода [24]. В норме уровень сывороточного ХС и триглицеридов снижается в первом триместре беременности (к седьмой неделе), затем прогрессивно повышается до родоразрешения. В дальнейшем уровень триглицеридов в сыворотке крови уменьшается. Однако в случае грудного вскармливания он остается высоким.

Гиперпролактинемия приводит к гипоэстрогении, изменениям липидного спектра, аналогичным у здоровых женщин в период менопаузы. Речь, в частности, идет об увеличении содержания общего ХС, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности и одновременном снижении липопротеинов высокой плотности. Повышается атерогенность плазмы крови. Это ассоциируется с увеличением риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения и СД 2 типа [25].

Синтез белка в организме женщины изменяется на протяжении всей беременности. В первом триместре он соответствует уровню у небеременных, во втором – повышается на 15%, в третьем – на 25% [26]. У беременных без нарушений углеводного обмена показатели гликированных белков снижены относительно нижних референсных значений для общей популяции, перед родоразрешением развивается гипоаминоацидемия [27].

Кетоновые тела используются плодом как энергетический материал, субстрат для липидов мозга. В третьем триместре на фоне уве-

личения продукции плацентарного лактогена усиливается липолиз в адипоцитах, снижается утилизация глюкозы инсулиночувствительными тканями, стимуляция синтеза плацентой инсулиноподобного фактора роста I. Уровень последнего коррелирует с массой плода [28].

При повышении массы жировой ткани увеличивается и секреция адипоцитокинов. Количество висфатина и лептина возрастает в каждом триместре, усугубляя инсулинорезистентность, при этом уровень адипонектина снижается. Именно адипонектин повышает чувствительность к инсулину и снижает выработку глюкозы печенью [29, 30]. Таким образом происходит усугубление и нарастание инсулинорезистентности к моменту родоразрешения. Вследствие изменения углеводного обмена нарушается сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, что приводит к формированию плацентарной недостаточности. С последней связывают значительные расстройства адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде. Инсулинорезистентность приводит к снижению активности фибринолитической системы. Это обусловлено повышением содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена 1, который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. В норме тканевый активатор плазминогена 1 ингибирует апоптоз и активирует плазминоген. Апоптозные клетки представляют собой фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. Нарушение функционирования тканевого активатора плазминогена 1 приводит к тромбозам, ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек [31]. Это может обуславливать тяжелые формы преэклампсии у матери и тяжелый дистресс плода

[32, 33]. Следовательно, степень риска гиперкоагуляции у беременных с СД зависит от степени нарушения углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA1c) более 7,0%), липидного обмена (ХС более 6,5 ммоль/л) и наличия альбуминурии (30–300 мг/сут) [34].

A.G. Gader и соавт. (2011) сравнили систему гемостаза у 152 женщин с ГСД и 100 женщин с физиологической беременностью в третьем триместре. При ГСД отмечался более высокий уровень фибриногена и протеина С [35]. Кроме того, при ГСД на фоне гипергликемии в ворсинах плаценты запускается синтез аннексина А2, влияющего на фибринолиз. У женщин с ГСД аннексин А2 повышает активность плазмينا и препятствует тромбообразованию путем связывания тканевого активатора плазминогена [36].

При ГСД отмечаются патологическая секреция энтероинсулярных гормонов (глюкагона, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобных пептидов (ГПП) 1 и 2) и нарушения энтероинсулярной гормональной системы. В первом триместре беременности на фоне ГСД фиксируется более высокая базальная и стимулированная глюкагонемия. Ухудшение метаболического контроля инициирует в альфа-клетках транскрипцию проглюкагона в ГПП-1. Этим объясняется повышение уровня ГПП-1 при ГСД. Увеличение концентрации ГПП-1 также может свидетельствовать об инсулинорезистентности, аналогичной по механизму развития компенсаторной гиперинсулинемии при инсулинорезистентности, которая наблюдается на ранних стадиях СД 2 типа [37].

У детей, рожденных от матерей с ГСД, повышен уровень эндотелина 1 и снижена генерация метаболитов оксида азота в сыворотке крови, которые прогрессируют в течение первых месяцев жизни. Нарушение продукции эндотелиальных факторов, гиперинсулинемия и повышенное содержа-



ние инсулиноподобного фактора роста 1 преобладают у пациентов со среднетяжелым перинатальным поражением центральной нервной системы и детей с сохранившейся к концу первого года жизни неврологической симптоматикой. Установленные между эндотелином 1, инсулином и инсулиноподобным фактором роста 1 корреляции подтверждают взаимообусловленность метаболических и сосудистых расстройств, способствующих развитию цереброваскулярных нарушений у детей, матери которых страдали ГСД [38]. Так, при применении инсулина для коррекции углеводного обмена при ГСД наблюдалось выраженное повышение уровня эндотелина 1 – в полтора раза. Необходимо отметить, что при выявлении диабета его концентрация напрямую зависит от состояния углеводного обмена и уровня глюкозы в крови. Однако при ГСД концентрация адгезивных молекул в сыворотке крови достоверно не повышается [39].

Поскольку плацента обеспечивает плод питательными веществами, кислородом, а также синтезирует ряд гормонов и факторов роста, ее состояние очень важно на протяжении всего периода гестации. Основными патоморфологическими изменениями плаценты являются несоответствие ворсин гестационному сроку, фиброз стромы стволовых ворсин, повышенная степень инволютивно-дистрофических изменений и компенсаторно-приспособительных реакций, массивное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве. Это приводит к плацентарной недостаточности. На фоне инсулинотерапии выраженность данных изменений увеличивается. При диетотерапии отмечается усиление экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелиальной синтазы оксида азота в ответ на срыв компенсаторных механизмов. Развитие макросомии связано с увеличенной продукцией инсулиноподобного фактора роста 1, что еще

более выражено при инсулинотерапии. Повышение концентрации тучных клеток в плаценте не зависит от степени коррекции углеводного обмена [40]. В то же время отмечена зависимость строения плаценты от длительности, степени компенсации и осложнений ГСД. При некомпенсируемом ГСД плацента увеличена в размерах, полнокровна, морфологически определяются незрелость ворсинчатого дерева или изменение ветвления ворсин, сужение просвета сосудов в результате склеротических изменений их стенок, отложения фибрина в синцитиотрофобласте и гиперплазия цитотрофобласта. Дисрегуляция ангиогенных факторов может способствовать аномальной васкуляризации, в том числе аберрации в разветвлении и продольному росту капилляров с формированием хаотично склерозированных ворсин. У 16% беременных с ГСД наблюдаются аномалии развития пупочной артерии (нарушение оксигенации плода и гипоксия). В случае сочетания ГСД и ожирения в плаценте отмечаются выраженные воспалительные изменения. Это может быть связано с повышением уровней интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа, которые увеличиваются на 200 и 50% соответственно в ответ на гипергликемию. Кроме того, при макросомии в плаценте снижается транспортная аминокислотная активность, что усугубляет развитие диабетической фетопатии [23].

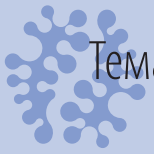
В регуляции развития плацентарной системы и плода участвуют материнские гормоны и факторы роста (инсулин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста, соматотропный гормон). Необходимо отметить, что соматотропный гормон относится к семейству пролактинподобных белков – по структуре и биологическим свойствам он сходен с пролактином, плацентарным лактогеном и пролиферинном [41].

S. Setia и M.G. Sridhar (2009) установили, что соматотропный гормон незначительно или вообще не влияет на рост плода. В то же время снижение концентрации плацентарного гормона ассоциировалось с задержкой внутриутробного развития [42]. U. Hiden и соавт. (2009) доказали связь между макросомией и повышенным уровнем белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, а также уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 во время беременности [43].

Патологическая инсулинорезистентность развивается при генетических дефектах и дефектах белков, передающих сигналы инсулина. В первом случае речь идет о мутации генов субстрата инсулинового рецептора 1, гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы, во втором – о снижении концентрации и активности внутриклеточного транспортера глюкозы 4 в мышечной ткани. Ф.Ф. Бурмуков и соавт. обнаружили у 38% беременных с ГСД специфические моноклональные антитела к глутаматдекарбоксилазе, бета-клеткам, инсулину и его рецепторам, а также человеческие лейкоцитарные антигены DR3, DR4, что характерно для лиц с генетической предрасположенностью к развитию СД 1 типа [44].

У женщин с ГСД выявлен ряд генетических особенностей, ассоциирующихся с нарушением чувствительности тканей к инсулину и его секреции клетками поджелудочной железы. Мутации в гене KCNJ11 обуславливают изменения в структуре белка Kir6.2, в результате чего не происходит секреции инсулина. При беременности выявлена достоверная связь генотипа Lys/Lys полиморфного маркера Gly23K гена KSNJ11 аллеля Pro и Ala, полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG2, а также аллеля полиморфного маркера A214T гена ADIPOQR2 [45, 46].

MODY встречается приблизительно у 50% женщин с ГСД. Согласно классификации WHO



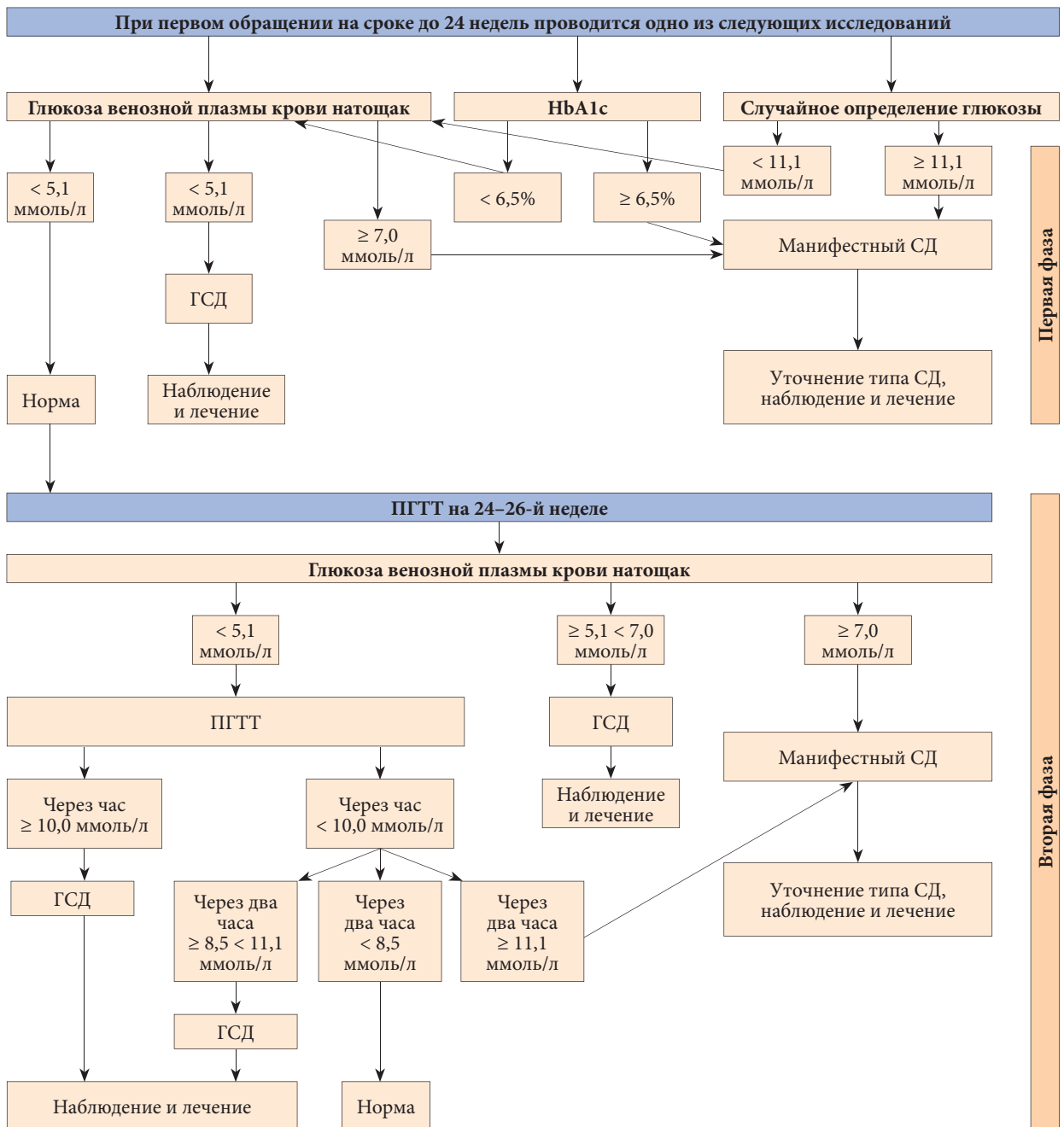
(1999) патология относится к другим специфическим типам СД, в частности к группе «Генетические дефекты функции бета-клеток». Для MODY характерны аутосомно-доминантный тип, первичный дефект функции бета-клеток поджелудочной железы, дебют в возрасте менее 25 лет. В настоящее время описано 13 типов MODY, большинство из кото-

рых вызваны мутациями в показателях транскрипции. В отличие от них развитие MODY-2 связано с мутациями в гене, кодирующем глюкокиназу [47]. Глюкозурия у пациенток с ГСД может быть обусловлена MODY-3, а гипергликемия (тощаковая и относительно нормальная постпрандиальная) – MODY-2. Анализ литературы свидетельствует,

что у 80% пациенток с ГСД имеет место мутация в гене, кодирующем глюкокиназу [48].

Диагностика

На сегодняшний день единой диагностической системы ГСД не существует. В России для диагностики применяются критерии, приведенные в клинических рекомендациях Эндокринологическо-



Алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности

эндокринология



го научного центра 2017 г. [49]. Так, если при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) глюкоза венозной плазмы крови натощак $< 5,1$ ммоль/л, через час при его повторном проведении $< 10,0$ ммоль/л, а через два часа $\geq 7,8$, но $< 8,5$ ммоль/л, у беременных это является признаком нарушения толерантности к глюкозе, у беременных – вариантом нормы. Алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности представлен на рисунке.

Согласно клиническим рекомендациям «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» Министерства здравоохранения РФ (2013) наблюдение за беременной должно проводиться в две фазы.

Первая фаза – при первичном обращении к врачу (гинекологу, терапевту, врачу общей практики). На сроке до 24 недель проводится одно из следующих исследований:

- ✓ глюкозы венозной плазмы крови натощак. Данное исследование можно провести при сдаче первого биохимического анализа крови;
- ✓ гликированного гемоглобина. Используются методы, сертифицированные в соответствии с Национальной программой по стандартизации HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP) и стандартизованные в соответствии с референсными значениями, принятыми в исследовании контроля диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Study – DCCT). Исследование проводится в соответствии с Алгоритмами специализированной помощи больным сахарным диабетом [12];
- ✓ глюкозы венозной плазмы крови в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

Глюкоза венозной плазмы крови определяется после предварительного голодания (последний прием пищи не менее чем за восемь и не более чем за 14 часов). В течение трех дней до взятия

анализа рацион питания не должен кардинально меняться. Беременная должна употреблять минимум 150 г углеводов в сутки, в последний перед исследованием прием пищи – от 30 до 50 г.

Во время процедуры запрещается курить, активно двигаться, рекомендуется сидеть. Как перед, так и во время проведения ПГТТ разрешается пить воду. По возможности накануне и во время тестирования необходимо исключить прием препаратов, способных повлиять на уровень глюкозы в крови. К таким препаратам относятся поливитамины и препараты железа, в состав которых входят углеводы, а также глюкокортикостероиды, бета-блокаторы, бета-адреномиметики. Необходимо помнить, что при выраженном токсикозе показатели гликемии натощак могут быть ошибочными (нет периода голодания, рвота – обезвоживание, тошнота – нарушение питания и т.д.).

При уровне глюкозы венозной плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл), или глюкозы венозной плазмы крови вне зависимости от времени суток и приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) и наличии симптомов гипергликемии, или HbA1c $\geq 6,5\%$ (при исключении негликемических причин его увеличения) необходимо подтвердить/исключить манифестный СД и провести дифференцированную диагностику в отношении СД 1 и 2 типов, MODY.

У беременных в отсутствие нарушений углеводного обмена уровень HbA1c, так же как уровень глюкозы в крови, ниже, чем вне гестации – 4,79% (минус 0,40%) [13].

Определение HbA1c не заменяет выполнения диагностических тестов. Данный показатель значим при выявлении у беременных манифестного СД (уточнение длительности гипергликемии). Уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ служит дополнительным фактором для начала инсулинотерапии. По уровню HbA1c можно оценить эффективность проводимого лечения. HbA1c $\geq 5,6\%$ на фоне диетотера-

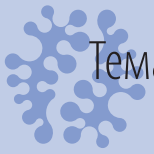
пии также является дополнительным фактором для назначения инсулина. Выявлена корреляция между уровнем HbA1c и массой тела новорожденного, частотой гестоза, преждевременных родов, оперативного родоразрешения [13].

Проведение ПГТТ не показано при выраженном токсикозе, строгом постельном режиме, обострении хронического панкреатита или синдроме резецированного желудка, на фоне остро воспалительного заболевания. Абсолютным противопоказанием является манифестация СД, индивидуальная непереносимость глюкозы.

К особенностям проведения ПГТТ у беременных относится немедленное определение уровня гликемии в венозной плазме крови натощак. При получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы выполнение теста продолжается и доводится до конца.

Вторая фаза. В случае продолжения выполнения теста пациентка должна в течение пяти минут выпить раствор глюкозы. 75 г сухой (безводной) глюкозы разбавляется в 250–300 мл теплой (37–40 °С) питьевой негазированной (дистиллированной) воды. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора считается началом теста. После этого беременная может пить негазированную воду. Следующие пробы крови берутся через один и два часа после нагрузки глюкозой. После второго забора крови при получении результатов, свидетельствующих о ГСД, тест прекращается, третий забор крови не производится.

Вопрос об информативности и необходимости проведения теста на толерантность к глюкозе (50 г) остается дискуссионным. Тест может быть выполнен на любом сроке беременности, не нато-



шак, без предварительной подготовки. Однако в настоящее время достаточной доказательной базы в отношении его информативности не получено.

Интерпретацию результатов проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установления нарушений углеводного обмена во время беременности не требуется.

Терапия

При ГСД рекомендуется определенная диета (не режим питания!). Это связано с временными особенностями применения данных рекомендаций – только в период беременности и лактации. Коррекция рациона питания зависит от массы тела и роста женщины. Рекомендуется полностью исключить легкоусвояемые углеводы и ограничить количество жиров. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38–45% суточной калорийности пищи, белки – 20–25% (1,3 г/кг), жиры – до 30%. Пищу следует распределять равномерно между четырьмя – шестью приемами (в зависимости от количества часов бодрствования). В умеренных количествах могут быть использованы некалорийные подсластители.

Женщинам с нормальной массой тела (ИМТ – 18,00–24,99 кг/м²) рекомендуется 30 ккал/кг/сут, с избыточной (масса тела превышает идеальную на 20–50%,

ИМТ – 25,00–29,99 кг/м²) – 25, с ожирением (масса тела превосходит идеальную более чем на 50%, ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 12–15 ккал/кг/сут [50] или снижение среднесуточного калоража на 30–33%. Доказано, что такая мера позволит уменьшить гипергликемию и уровень триглицеридов плазмы крови [51].

Кроме того, необходимы аэробные нагрузки: ходьба не меньше 150 минут в неделю, плавание. Это делается под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Изменение режима питания, двигательной активности может привести к кетонурии. В таком случае рекомендуется дополнительный прием углеводов (≈ 15 г) перед сном или в ночное время.

Беременная несет ответственность не только за свое здоровье, но и за здоровье будущего ребенка. Поэтому она должна самостоятельно контролировать гликемию натощак, перед и через час после основных приемов пищи, кетонурию утром натощак, артериальное давление, шевеление плода, массу тела. Оптимальным считается ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника, так как анализ данных помогает корректировать терапию.

На сегодняшний день в России для коррекции углеводного обмена при ГСД разрешен к применению только инсулин. В ряде стран Европы, Америки таким пациенткам назначают метформин и глибенкламид. Широкое

их применение при ГСД пока невозможно из-за недостаточности доказательной базы.

Показаниями к назначению инсулинотерапии являются:

- ✓ два и более нецелевых значений гликемии в течение одной-двух недель самоконтроля (целевые значения самоконтроля представлены в таблице);
- ✓ признаки фетопатии по данным ультразвукового исследования (крупный плод (диаметр живота плода ≥ 75%-ного перцентиля), гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки). Таким пациенткам необходимо проводить суточное мониторирование глюкозы (iPro, CGMS);
- ✓ впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (при исключении других причин многоводия).

При ГСД рекомендуются инсулины, ассоциированные с минимальным проникновением антител к инсулину через плаценту и низкой антигенной активностью. Наименее антигенным признан человеческий инсулин типа регулар (например, Актрапид, Хумулин). Три аналоговых инсулина быстрого действия: лизпро (Хумалог), аспарт (НовоРapid) и глулизин (Апидра) – сравнимы по антигенной активности с человеческим инсулином типа регулар. Лизпро и аспарт исследовались при беременности. Доказаны их безопасность, минимальное проникновение через плацентарный барьер и отсутствие признаков тератогенности. В отличие от человеческих регуляр-инсулинов применение этих двух препаратов ассоциировалось с сокращением риска высоких постпрандиальных колебаний и отсроченной гипогликемии после еды. Аналоги инсулина продолженного действия гларгин (Лантус) и детемир (Левемир) также разрешены к применению у беременных с ГСД [52–54].

Целевые показатели самоконтроля

Параметр	Значение
Гликемия, ммоль/л:	
■ натощак	Менее 5,1
■ перед основными приемами пищи	Менее 5,1
■ через час после еды	Менее 7,0
■ перед сном	Менее 5,1
■ в 03.00	Менее 5,1
Глюкозурия	Отрицательное
Кетонурия	Отрицательное
Артериальное давление, мм рт. ст.	Ниже 130/80



Инсулинотерапия может осуществляться в разных режимах: болюс, базис, базис-болюс – в зависимости от потребностей беременных. При постпрандиальной гликемии более 6,7 ммоль/л назначается ультракороткий инсулин в болюсном режиме по 4–6 Ед за 15–20 минут до основных приемов пищи. Подбор дозы проводится под контролем постпрандиальной гликемии (через час – полтора после еды). Уровень глюкозы не должен превышать 6,7 ммоль/л, что соответствует таковому у беременных без нарушений углеводного обмена. Потребность в количестве вводимого инсулина может меняться каждые один – три дня.

Гликемия натощак должна быть не выше 5,0–5,1 ммоль/л. При 5,3 ммоль/л на фоне постпрандиальной нормогликемии рекомендован инсулин пролонгированного действия. Инсулин следует вводить по 4–6 Ед в 22.00 или 23.00. Доза вводимого препарата зависит от индивидуальных потребностей, длительности гестации и определяется по уровню гликемии натощак и в течение суток [53, 55].

При постпрандиальной гипергликемии на фоне нормальных значений гликемии натощак вследствие введения пролонгированного инсулина необходимо добавить ультракороткий инсулин в болюсном режиме. В случае интенсификации инсулинотерапии самоконтроль гликемии следует проводить не менее восьми раз в день (натощак, перед едой, через час после еды, перед сном, в три часа утра и при плохом самочувствии).

Потребность в инсулинотерапии у пациенток с ГСД чаще развивается на 26–32-й неделе, более раннее ее начало может свидетельствовать о наличии другого типа СД.

После родоразрешения инсулинотерапия отменяется при сохранении диетотерапии (на весь период грудного вскармливания). Если гликемия натощак более 6,0 ммоль/л и постпрандиальная более 7,2 ммоль/л,

необходимо ее возобновить и проводить в течение всего периода лактации [56].

Особенности родоразрешения

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи 2017 г. роды у пациенток с ГСД проводятся так же, как у женщин с СД [49].

ГСД не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Родоразрешение рекомендовано не позднее 38–39-й недели гестации. Способ родоразрешения определяет акушер-гинеколог.

К плановому кесареву сечению применяются общепринятые в акушерстве показания. При наличии у плода выраженных признаков диабетической фетопатии (дистоция плечиков) показанием для планового кесарева сечения целесообразно расширить.

У женщин с ГСД, компенсированных по углеводному обмену, и в отсутствие признаков фетопатии следует рассмотреть возможность родоразрешения на 38–39-й неделе. Проводить стимуляцию родов у данной категории лиц не следует.

Последующее наблюдение и ведение

Пациентки, перенесшие ГСД, относятся к группе высокого риска развития СД 2 типа. Следовательно, эти женщины должны находиться под постоянным контролем эндокринолога и акушера-гинеколога.

Через 6–12 недель после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы крови натощак < 7,0 ммоль/л для рекласификации степени нарушения углеводного обмена проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через два часа после нагрузки). Рекомендуются также диета, направленная на снижение массы при ее избытке, и расширение физической активности.

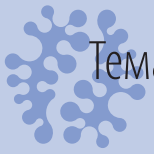
Важно информировать педиатров и подростковых врачей о необходимости контроля за состоянием

Родоразрешение рекомендовано проводить не позднее 38–39-й недели гестации. Способ родоразрешения определяет акушер-гинеколог. К плановому кесареву сечению применяются общепринятые в акушерстве показания. При наличии у плода выраженных признаков диабетической фетопатии во избежание родовой травмы (дистоция плечиков) показанием для планового кесарева сечения целесообразно расширить

углеводного обмена и профилактики СД 2 типа у детей, матери которых перенесли ГСД [49].

Заключение

В настоящее время многие вопросы, связанные с ГСД, решены. Однако остаются вопросы и для дискуссии, в частности в отношении минимально допустимой гликемии у беременных, диапазона суточной вариабельности гликемии для будущей матери и плода, оптимальных уровней ИМТ, ХС, триглицеридов у матери перед наступлением беременности, фактора наследуемости ожирения, СД (как по линии матери, так и по линии отца). В перспективе необходимо рассмотреть возможность внесения рекомендаций о проведении ПГТТ с 75 г глюкозы на 27–28-й неделе беременности (более зрелая плацента по активности гормональной секреции), генетического обследования пациенток на MODY, особенно при наличииотягощенной наследственности по СД 2 типа и ожирению, ПГТТ с 75 (50) г глюкозы на третьи сутки после родоразрешения, перед выпиской из роддома (в отсутствие результатов генетического анализа и стойкой гипергликемии в послеродовом периоде). ☺



Литература

1. *Bennowitz H.G.* De Diabete Mellito, gravidatatis symptomate. MD Thesis, University of Berlin, 1824.
2. *Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M.* Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 103–113.
3. *Carrington E.R., Shuman C.R., Reardon H.S.* Evaluation of the prediabetic state during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1957. Vol. 9. № 6. P. 664–669.
4. *Catalano P.M., Bernstein I.M., Wolfe R.R. et al.* Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 155. № 6. P. 1255–1262.
5. *O'Sullivan J.B., Mahan C.M.* Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy // *Diabetes.* 1964. Vol. 13. P. 278–285.
6. *Медведь В.И., Бычкова Е.А.* Определение, классификация и диагностические критерии гестационного диабета: эволюция и современное состояние // *Ліки України.* 2008. № 6 (122). С. 36–42.
7. *Fallucca F., Dalfrà M.G., Sciullo E. et al.* Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. № 11. P. 1451–1456.
8. *Dornhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V. et al.* Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes // *Q. J. Med.* 1990. Vol. 77. № 284. P. 1219–1228.
9. *Felig P., Coustan D.* Diabetes mellitus // *Medical complications of pregnancy* / eds. G.N. Burrow, T.F. Ferris. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1988.
10. *Kühl C.* Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* 1975. Vol. 79. № 4. P. 709–719.
11. *Забаровская З.В., Мулярчик О.В., Жданова Т.А.* Проблема гестационного сахарного диабета: основные аспекты этиопатогенеза, клинико-диагностические критерии, принципы лечения // *Медицинские новости.* 2002. № 12. С. 12–19.
12. *Дедова И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 1S. С. 1–112.
13. *HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P. et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 19. P. 1991–2002.
14. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger B.E., Gabbe S.G. et al.* International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 3. P. 676–682.
15. *Surapaneni T., Nikhat I., Nirmalan P.K.* Diagnostic effectiveness of 75 g oral glucose tolerance test for gestational diabetes in India based on the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups guidelines // *Obstet. Med.* 2013. Vol. 6. № 3. P. 125–128.
16. *Tran T., Hirst J., Do M. et al.* Early prediction of gestational diabetes mellitus in Vietnam: clinical impact of currently recommended diagnostic criteria // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 3. P. 618–624.
17. *Алипов В.И., Потин В.В., Купцов Г.Д. и др.* Беременность и сахарный диабет // *Вестник АМН.* 1989. № 5. С. 43–50.
18. *Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Гурьева В.М. и др.* Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете // *Акушерство и гинекология.* 2012. Спецвыпуск. С. 36–42.
19. *Langer O.* The diabetes in pregnancy // *Dilemma.* PMPH-USA Ltd, 2015.
20. *Zisser H., Biersmith M., Jovanovic L. et al.* Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010. Vol. 4. № 6. P. 1368–1373.
21. *Phelps R.L., Metzger R.E., Freinkel N.* Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981. Vol. 140. № 7. P. 730–736.
22. *Gauster M., Desoye G., Tötsch M., Hiden U.* The placenta and gestational diabetes mellitus // *Curr. Diab. Rep.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 16–23.
23. *Lawlor D.A., Fraser A., Lindsay R.S. et al.* Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53. № 1. P. 89–97.
24. *Chen X., Scholl T., Leskiw M. et al.* Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 9. P. 2049–2054.
25. *Шишкова В.Н.* Ожирение и гиперпролактинемия // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 12. С. 83–86.
26. *Duggleby S., Jackson A.* Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth length relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth length // *Clin. Sci. (Lond.).* 2001. Vol. 101. № 1. P. 65–72.
27. *Холодова Е.А., Забаровская З.В., Павлюкова С.А.* Уровень гликированных белков у женщин с гестационным сахарным диабетом // *ARS MEDICA.* 2012. Т. 70. № 15. С. 106–109.
28. *Carlsen E., Renault K., Jensen R. et al.* The association between newborn regional body composition and cord blood concentrations of c-peptide and insulin-like growth factor I // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 7. ID e0121350.
29. *Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R.* Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 8. P. 2442–2450.
30. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. № 8. P. 941–946.
31. *Ганчар Е.П., Кажина М.В.* Метаболический синдром и беременность // *Охрана материнства и детства.* 2013. № 1 (21). С. 68–72.



32. *Рогова И.П.* Влияние клинико-биохимических, генетических, гемостатических факторов на развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
33. *Тюрина Н.А., Абрамова С.В.* Состояние про- и антикоагулянтных систем у беременных с гестационным сахарным диабетом // Международный научно-исследовательский журнал. 2014. № 5 (24). Ч. 3. С. 28–29.
34. *Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н. и др.* Оценка системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 62. № 2. С. 101–109.
35. *Abdel Gader A.G., Khashoggi T.Y., Habib F., Awadallah S.B.* Haemostatic and cytokine changes in gestational diabetes mellitus // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 5. P. 356–360.
36. *Liu B., Xu Y., Voss C. et al.* Altered protein expression in gestational diabetes mellitus placentas provides insight into insulin resistance and coagulation/fibrinolysis pathways // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 9. ID e44701.
37. *Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Гончаревич О.К. и др.* Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 150–157.
38. *Бабиянц А.Я., Афонин А.А.* Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 1. С. 31–34.
39. *Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Соколов Д.И. и др.* Оценка концентрации эндотелина-1 и SICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. 2013. № 5. С. 36–41.
40. *Капустин Р.В.* Особенности течения беременности и функциональной морфологии плаценты при гестационном сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014.
41. *Кочерова В.В., Щербак В.А.* Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 5–8.
42. *Setia S., Sridhar M.G.* Changes in GH/IGF-1 axis in intrauterine growth retardation: consequences of fetal programming? // *Horm. Metab. Res.* 2009. Vol. 41. № 11. P. 791–798.
43. *Hiden U., Glitzner E., Hartmann M., Desoye G.* Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies // *J. Anat.* 2009. Vol. 215. № 1. P. 60–68.
44. *Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А.* Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. 2014. № 10. С. 109–115.
45. *Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А. и др.* Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 38–41.
46. *Гвоздев А.А., Королькова А.А.* Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета // Вестник РГМУ. 2014. № 2. С. 8.
47. *Bo S., Menato G., Gallo M.L. et al.* Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. № 4. P. 335–340.
48. *Ellard S., Bellanné-Chantelot C., Hattersley A.T., European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group.* Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young // *Diabetologia.* 2008. Vol. 51. № 4. P. 546–553.
49. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.
50. *American Diabetes Association, Bantle J.P., Wylie-Rosett J. et al.* Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. Suppl. 1. P. 61–78.
51. *Franz M.J., Horton E.S. Sr., Bantle J.P. et al.* Nutrition principles for the management of diabetes and related complications // *Diabetes Care.* 1994. Vol. 17. № 5. P. 490–518.
52. *Jovanovic L.* Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 46–55.
53. *Jovanovic L., Savas H., Mehta M. et al.* Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 53–54.
54. *Pettitt D.J., Ospina P., Kolaczynski J.W., Jovanovic L.* Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. № 1. P. 183–186.
55. *Alfadhli E.M.* Gestational diabetes mellitus // *Saudi Med. J.* 2015. Vol. 36. № 4. P. 399–406.
56. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / под ред. Э.К. Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 253–257.

Gestational Diabetes Mellitus

A.N. Oranskaya

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Alevtina Nikolayevna Oranskaya, anor2004@list.ru

The article analyzes the international experience in the diagnosis and treatment of gestational diabetes, monitoring and management of such patients and their children after childbirth. Provided issues for discussion and further analysis.

Key words: pregnancy, gestational diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, genetic examination

Эндокринология

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике

29 октября 2018, Москва

Председатель

Профессор С.А. Чорбинская, заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

В программе конференции:

- ГЭРБ: клинические проявления, подходы к лечению и профилактике
- Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией
- Вирусные пневмонии – самостоятельные заболевания или поражение легких при вирусных инфекциях?
- Перспективы лечения и профилактики социально значимых инфекций иммуномодуляторами
- Комплексное управление сахарным диабетом. От общего к частному
- Маски диабетической полинейропатии
- Заболевания билиарного тракта: от функциональных нарушений до органической патологии
- Современная противовирусная терапия хронического гепатита С на стадии цирроза печени
- Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная проблема
- Рак молочной железы: клиника, диагностика, лечение
- Психические расстройства в структуре индуцированной менопаузы у пациенток с раком молочной железы

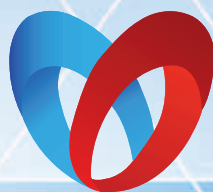
Место проведения

Здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9. Проезд до ст. метро Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная
Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Заявка на оценку мероприятия отправлена в координационный совет по развитию непрерывного медицинского
и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по тел.: +7 (495) 592-06-59,
+7 (916) 567-35-29. Технический организатор – ООО «ИИСИ Медикал»





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru





14 ноября 2018

Научно-практическая конференция

ПРАКТИЧЕСКИЕ

ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ.

ВЗГЛЯД 2018 ГОДА



МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., д. 7
+7 (495) 699-14-65, 699-81-84
info@medq.ru, www.medq.ru

Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ



Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2018»



Уважаемые коллеги!

**13–15 декабря 2018 года в Москве будет проходить X Всероссийский конгресс
«Детская кардиология – 2018»**

Организаторами конгресса «Детская кардиология – 2018» являются всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» и Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова при поддержке секции неонатальной кардиохирургии Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Министерства здравоохранения Российской Федерации и департамента здравоохранения г. Москвы.

Целями конгресса являются объединение усилий специалистов различного профиля, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. Программа конгресса станет весомым дополнением к образовательным программам для молодых специалистов, медицинских сестер и студентов медицинских вузов. Планируются лекции экспертов, презентации детских кардиологических и кардиохирургических клиник России, сессии рабочих групп по обсуждению клинических рекомендаций, вопросов организации детской кардиологической службы, анализу и планированию научных исследований в области детской кардиологии.

Тематика конгресса

1. Врожденные пороки сердца – от кардиологии до кардиохирургии
2. Болезни миокарда у детей
3. Хроническая сердечная недостаточность
4. Внезапная сердечная смерть у лиц молодого возраста
5. Легочная гипертензия у детей – перспективы лечения
6. Современные методы диагностики в детской кардиологии
7. Профилактическая медицина и реабилитация
8. Организация специализированной медицинской помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями
9. Образовательные программы по детской кардиологии

Срок предоставления тезисов и заявок на участие – до 1 сентября 2018 г.

Форма заявки на участие доступна на сайте Ассоциации детских кардиологов России cardio-rus.ru

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2018»

Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Телефон +7 (495) 483-21-01

Сайт: www.cardio-rus.ru

E-mail: cardio-congress-2018@pedklin.ru



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6
Тел. (495) 518-31-09, www.adair.ru

23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- всех специалистов,

работающих в смежных областях,
принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ
WWW.ADAIR.RU

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

и VI СЪЕЗД АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РОССИИ

ОРГАНИЗАТОРЫ:


- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ – ОТ БАЗОВЫХ
ПРИНЦИПОВ ДО ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ
Национальный научно-образовательный эхографический
конгресс при поддержке ISUOG

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VIII Научно-практическая конференция

 **ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2018**
XX Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов по акушерству,
гинекологии и неонатологии

+ **Преконгресс-курс с демонстрацией сложных клинических наблюдений «Алгоритмы ультразвуковой диагностики и мониторинга при аномалиях развития плода» (25 сентября),**
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

+ **Постконгресс-школа «Магнитно-резонансная томография: трудный диагноз в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (28–29 сентября),**
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Научные и клинические направления программы форума

1. Вопросы организации здравоохранения:

- повышение доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям;
- перинатальные потери – профилактика и аудит;
- судебно-медицинские аспекты в практике акушера-гинеколога.

2. Акушерство:

- лечебная тактика при вращении плаценты;
- акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
- актуальные вопросы больших акушерских синдромов;
- фетальная медицина – перспективы развития.

3. Гинекология:

- детская гинекология – нерешенные вопросы;
- заболевания вульвы, влагалища и шейки матки;
- доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы;
- оперативная гинекология;
- гинекологическая эндокринология;
- планирование семьи;
- бесплодие в браке;
- онкогинекология;
- эстетическая гинекология.

4. Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии:

- орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- обменные заболевания новорожденных;
- иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- клинический аудит в неонатологии.

5. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии:

- роль эхографии в диагностике и определении тактики ведения при больших акушерских синдромах;
- спорные вопросы ультразвуковой диагностики внутриутробных инфекций.

6. Вопросы смежных дисциплин:

- клиническая трансфузиология;
- молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.

7. Непрерывное профессиональное медицинское образование: образовательные программы по НМО для акушеров-гинекологов и неонатологов с применением телемедицины.

8. Телемедицинские технологии в здравоохранении: организационные вопросы использования дистанционных технологий при работе с пациентами.

Заявки на устные доклады принимаются на рассмотрение руководителем научной программы Барановым И.И.
Прием устных докладов – до 1 июля 2018 года.

Контактная информация

Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92,
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация участников

Сизова Мария
Тел. +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб. +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Участие в выставке

Ранская Светлана
Тел. +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб. +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,

авиа-и ж/д билетов
Лазарева Елена
Тел. +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб. +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор
Тел. +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

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

ФЕМИЛЕКС®

РУ ЛП 001689 от 04.05.2017

Естественное восстановление микрофлоры влагалища

- Возможно применение во время беременности и в период кормления*
- Способствует восстановлению флоры влагалища⁴
- Разрушает биопленки и ингибирует рост анаэробной флоры⁵
- Помогает естественным образом восстановить pH влагалища¹

1 свеча на ночь | 10 дней¹



Молочная кислота 100 мг

Информация предназначена исключительно для медицинских работников и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий



РУ РН 001901/01 от 26.09.2008



Хлоргексидин 16 мг

ГЕКСИКОН®

Антисептик широкого спектра действия для местного лечения вагинальных инфекций²

- Разрешен с 1 триместра беременности и в период кормления²
- Не нарушает функциональную активность лактобактерий
- Предупреждает инфекционно-воспалительные осложнения перед родами/операциями
- Сохраняет активность в присутствии крови и гноя²

Вагинальные таблетки:

1-2 таблетки в день | 7-10 дней³

Суппозитории:

по 1 свече 2 раза в день | 7-10 дней²

Реклама

АО «Нижфарм», ул. Салганская, д. 7, Бокс № 459, г. Нижний Новгород, 603950. Тел.: +7 831 278 8088. Факс: +7 831 430 7213. E-mail: med@stada.ru

*См. раздел инструкции по медицинскому применению препарата Фемилекс «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фемилекс РУ-ЛП 001689-04052017 от 28.09.2017

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гексикон вагинальные суппозитории РН001901/01 от 26.09.2008

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гексикон вагинальные таблетки. РУ-ЛП-000274 от 17.02.2011

4. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотики. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Е.Ф. Кира, О.Г. Пекарев, О.Л. Молчанов и др. Акушерство и гинекология №9, 2016 год, стр. 82-88

5. П.В.Буданов Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм, "Вопросы гинекологии", акушерства и перинатологии, 2013, т. 12, №2

