

© И.Е. Корнеева, Т.А. Назаренко, 2018

И.Е. КОРНЕЕВА, Т.А. НАЗАРЕНКО

**ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ В ПРОГРАММАХ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

*В статье приведены исторические данные о применении эстрогенов в гинекологии. Показано, что преимуществами трансдермальных форм являются постоянная скорость высвобождения и всасывания действующего вещества, обеспечивающие минимальную вариабельность его концентраций в системном кровотоке, большая биодоступность, а также отсутствие влияния на желудочно-кишечный тракт и метаболический профиль. Проведен анализ современных данных по применению трансдермальных эстрогенов в программах вспомогательных репродуктивных технологий в наиболее частых клинических сценариях: переносе донорских ооцитов/эмбрионов, переносе криоконсервированных эмбрионов у пациенток с ановуляцией или истощением яичников и при «тонком» эндометрии.*

**Ключевые слова:** трансдермальные эстрогены, вспомогательные репродуктивные технологии, криоперенос, донация ооцитов/эмбрионов, тонкий эндометрий.

**Вклад авторов.** Корнеева И.Е., Назаренко Т.А.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Для цитирования:* Корнеева И.Е., Назаренко Т.А. Трансдермальные эстрогены в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 34-40. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.34-40>

I.E. KORNEEVA, T.A. NAZARENKO

**TRANSDERMAL ESTROGENS  
IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS**Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

*The paper presents historical data on the use of estrogens in gynecology. The advantages of transdermal drug formulations are shown to be the constant rate of release and absorption of the active ingredient, which ensure the minimal variability of its concentrations in the systemic circulation, greater bioavailability, and no effect of the ingredient on the gastrointestinal tract and metabolic profile. The authors analyze the currently available data on the use of transdermal estrogens in assisted reproductive technology programs in the most common clinical scenarios: donor oocyte/embryo and cryopreserved embryo transfers in patients with ovarian anovulation or depletion and a thin endometrium.*

**Keywords:** transdermal estrogens, assisted reproductive technology, cryopreserved embryo transfer, oocyte/embryo donation, thin endometrium.

**Authors' contributions.** Korneeva I.E., Nazarenko T.A.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

*For citations:* Korneeva I.E., Nazarenko T.A. Transdermal estrogens in assisted reproductive technology programs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 34-40. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.34-40>

Гормональная поддержка препаратами половых стероидных гормонов — неотъемлемая составляющая программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Обязательным минимумом гормональной поддержки в тех циклах, где проводится перенос эмбрионов (ПЭ), являются препараты прогестерона, обеспечивающие сохранение функции желтого тела и секреторную трансформацию эндометрия и тем самым создающие условия для

имплантации эмбриона [1]. Однако залогом успешной секреторной трансформации эндометрия является его адекватная пролиферация в фолликулиновую фазу цикла под действием эстрогенов [2].

На сегодняшний день именно стимуляция пролиферации эндометрия является наиболее частой целью применения эстрогенов в программах ВРТ. Экзогенная поддержка эстрогенами используется в циклах с переносом донорских ооцитов или эмбри-

онов, переноса криоконсервированных эмбрионов у пациенток с ановуляцией или истощением яичников и при «тонком» эндометрии [3]. Целью данного мини-обзора является описание современной доказательной базы по применению трансдермальных эстрогенов в программах ВРТ с акцентом на трансдермальный гель с концентрацией 17 $\beta$ -эстрадиола 0,06%\*.

### Пути введения эстрогенов: преимущества и недостатки

Препараты эстрадиола, зарегистрированные для применения в программах ВРТ, выпускаются в двух основных формах: пероральной и трансдермальной. Опыт применения пероральных эстрогенов в гинекологии составляет более 60 лет [4, 5]: эти препараты имеют хорошо изученный профиль эффективности и безопасности и, как любая пероральная форма, удобны для приема. Однако биодоступность эстрадиола при пероральном введении крайне невелика. Так, при приеме эстрадиола валерата до 97% действующего вещества при первичном пассаже через печень подвергается экстенсивному метаболизму до эстрона, эстриола и эстрона сульфата [6]. Низкая биодоступность перорального эстрадиола и его неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен и коагуляционное звено гемостаза послужили предпосылкой для разработки новых путей введения [7].

Трансдермальные препараты эстрадиола выпускаются в форме трансдермальных систем доставки (пластырей) и водно-спиртовых гелей [8]. При контакте фазы-носителя с кожей эстрадиол быстро проникает в роговой слой эпидермиса и образует депо, из которого он постепенно поступает в системный кровоток [9, 10]. Ввиду того, что эпидермис играет роль барьера, всасывание эстрадиола из рогового слоя протекает согласно кинетике нулевого порядка: за единицу времени в кровоток поступает одно и то же количество действующего вещества, независимо от его концентрации [7].

Таким образом, преимуществами трансдермальных форм являются постоянная скорость высвобождения и всасывания действующего вещества, обеспечивающие минимальную вариабельность его концентраций в системном кровотоке, большая биодоступность, а также отсутствие влияния на желудочно-кишечный тракт и метаболический профиль [7, 9] (табл. 1).

Фармакокинетика и фармакодинамика эстрадиола при доставке в системный кровоток из трансдермальной системы или водно-спиртового геля существенно не различаются [11–13]. Таким образом, при выборе трансдермальной формы эстрадиола на первое место выходит индивидуальная переносимость и удобство лечения. В отличие от трансдермальных систем доставки, гели должны наноситься ежедневно, однако они реже вызывают местные реакции, особенно при длительном применении (табл. 2).

Основным источником прямых сравнительных данных по переносимости длительного применения раз-

личных трансдермальных форм эстрогенов являются исследования заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе. Так, в исследовании Nirvonen и соавт. (1997), местные реакции у пациенток, получавших эстрадиол в форме геля в течение одного года, наблюдались лишь в 3,3% случаев, по сравнению с 46,7% в группе использовавших трансдермальную систему доставки (пластырь). Единственной местной реакцией при использовании геля являлся слабый преходящий кожный зуд, в то время как применение пластыря сопровождалось стойким зудом и покраснением, а в редких случаях – отеком и шелушением кожи [14]. Сходные результаты были получены в исследовании Travassos de Figueiredo и соавт. (2000), сравнивавшим эффективность и переносимость трансдермального эстрадиола в форме геля и пластыря в течение не менее чем трех месяцев [15]. В данном исследовании кожный зуд и местные реакции (33,3 и 54,2%, соответственно) отмечались только у женщин, использовавших пластырь. Практически у каждой второй пациентки (54,2%) возникали сложности с фиксированием пластыря на коже. Авторы также отметили сезонные колебания переносимости: все типы местных реакций на трансдермальный эстрадиол чаще наблюдались летом, что соответствовало более ранним наблюдениям худшей переносимости трансдермальных систем доставки эстрадиола (пластырь), по сравнению с гелем, в регионах с жарким климатом [16].

### Эстрогенная поддержка в программах ВРТ: клинические сценарии

Перенос криоконсервированных эмбрионов

Криоконсервация эмбрионов используется для длительного хранения эмбрионов, полученных в цикле стимуляции, с целью последующего переноса в полость матки в следующих основных клинических ситуациях: (1) отсутствие наступления беременности после ПЭ в цикле стимуляции; (2) отмена ПЭ для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (англ. «freeze all»); (3) циклы преимплантационного генетического скрининга (PGS), если получение результатов генетического анализа до конца 5-х суток культивирования эмбриона невозможно и клиника не располагает возможностями для культивирования эмбрионов до 6-х суток; (4) сохранение генетического материала у пациенток, которым предстоит гонадотоксичная терапия. Согласно статистике Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) и Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), в 2014–2015 гг. циклы переноса криоконсервированных эмбрионов в структуре программ ВРТ на территории РФ и Европы составляли около 25% [17, 18].

У пациенток с сохранной овуляцией перенос криоконсервированных эмбрионов может производиться в естественном цикле с введением человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) или без него, как правило, на фоне гестагенной поддержки лютеиновой фазы [3]. У пациенток с ановуляцией или сниженным овариальным резервом стандартом

\* Эстрогель, флакон с помпой-дозатором.

подготовки эндометрия к ПЭ является циклическая эстрогенно-гестагенная терапия с десенситизации гипофиза агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) или без нее [3] (табл. 3).

Эффективность существующих схем подготовки эндометрия в циклах криопереноса была оценена в мета-анализе Groenewoud и соавт. (2013), включавшем 20 проспективных и ретроспективных исследований [19]. Авторы не выявили статистически значимых различий в ключевых показателях эффективности программ ВРТ: частоте клинической и прогрессирующей беременности и родов живым плодом – в зависимости от типа подготовки эндометрия и сделали вывод о равной эффективности всех используемых методик (табл. 4).

Мета-анализ Groenewoud и соавт. (2013) не ставил задачей оценку эффективности лечения при использовании различных путей введения эстрогенового компонента циклической гормональной терапии (ЦГТ). Однако сравнение эффективности и переносимости трансдермального геля с 17 $\beta$ -эстрадиолом и перорального эстрадиола валерата проводилось как минимум в трех исследованиях, опубликованных позднее [20, 21].

Рандомизированное контролируемое исследование Sun и соавт. (2014) [20] сравнивало результативность циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия эстрадиола валератом (с пошаговым увеличением дозы 3–6–8–10–12–15 мг/день перорально;  $n=124$ ) и 17 $\beta$  эстрадиолом в форме трансдермального геля (0,06%, 1,5–3–4,5–6 мг/день;  $n=120$ ). Исследование показало, что в день начала поддержки прогестероном толщина эндометрия в группе, получавшей трансдермальный и пероральный

эстрадиол, статистически значимо не различалась (10,52 $\pm$ 1,86 мм и 10,76 $\pm$ 1,99 соответственно). Уровень эстрадиола в крови у пациенток, получавших трансдермальный эстрадиол, был статистически значимо выше, чем в группе с пероральным эстрадиолом (2362 $\pm$ 118,7 и 1920,1 $\pm$ 78,5 пмоль/л соответственно;  $P=0,04$ ), а концентрация эстрона, наоборот, ниже, (556,8 $\pm$ 44,6 и 1850,9 $\pm$ 59,4 пмоль/л соответственно;  $P=0,03$ ). Частота клинической беременности в исследуемой группе была выше, чем в контрольной группе (45,0 и 41,1% соответственно), а частота самопроизвольных выкидышей – ниже (1,67 и 4,84% соответственно), однако данные различия не достигали статистической значимости. Пероральный эстрадиол отличался худшей переносимостью, по сравнению с трансдермальным: 12 пациенток, получавших эстрадиол перорально, отметили нагрубание молочных желез, 5 – тошноту и рвоту.

Ретроспективное исследование, опубликованное Song и соавт. в 2015 году [22], сравнивало эффективность и переносимость циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия эстрадиола валератом перорально в дозе 4–6 мг/день ( $n=68$ ) и гелем 17 $\beta$  эстрадиола (0,06%) трансдермально в дозе 4,5 мг 2 раза в день ( $n=70$ ). Подготовку эстрогенами проводили до достижения эндометрием толщины  $\geq 9$  мм. Данный ретроспективный анализ подтвердил результаты рандомизированного исследования Sun и соавт. 2014 года [20]: толщина эндометрия в день начала приема прогестерона по группам статистически не различалась (10,42 $\pm$ 1,16 и 10,79 $\pm$ 1,29 мм в группе с пероральным и трансдермальным эстрадиолом соответственно,  $P>0,05$ ). Уровень эстрадио-

Таблица 1. Преимущества и недостатки пероральных и трансдермальных форм эстрадиола [7]

Путь введения	Преимущества	Недостатки
Пероральный	Традиционная лекарственная форма Легкость приема и незаметность лечения	Побочные эффекты со стороны ЖКТ Первичный пассаж через печень Выраженные колебания уровней эстрадиола в системном кровотоке Повышение уровней триглицеридов Снижение толерантности к глюкозе Активация ренин-ангиотензиновой системы Повышение продукции фактора VIII и фибриногена
Трансдермальный	Постоянная скорость высвобождения Стабильные физиологические уровни Отсутствие метаболических эффектов	Возможность местных реакций Потеря адгезии к коже при физической активности или в жарком климате

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Преимущества и недостатки трансдермальных форм выпуска эстрадиола [7]

Форма выпуска	Преимущества	Недостатки
Трансдермальная система доставки («пластырь»)	Отсутствие необходимости в ежедневном нанесении Постоянная эффективность доставки благодаря постоянной площади всасывания	Местные реакции Сложность расчета доставленной дозы при потере контакта с кожей
Гель	Редкость и слабая выраженность местных реакций Быстрая доставка фиксированной дозы «Незаметность» лечения Проще для применения в жарком климате и при высокой физической активности	Ежедневное нанесение Необходимо учитывать площадь нанесения

ла в день начала приема прогестерона на фоне применения эстрадиола валерата был значительно ниже, чем при использовании геля ( $741,34 \pm 585,36$  и  $1750,22 \pm 1390,56$  пмоль/л соответственно;  $P < 0,05$ ), а длительность лечения – выше ( $12,60 \pm 3,02$  и  $11,13 \pm 0,57$  дня соответственно;  $P < 0,05$ ). Кроме того, в данной работе частота клинической беременности при использовании трансдермального геля статистически значимо превосходила таковую при использовании перорального эстрадиола (46,8 и 69,1%,  $P < 0,05$ ). При сравнении частоты побочных эффектов статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $P > 0,05$ ).

Рандомизированное контролируемое исследование Shahrokh Tehraninejad и соавт. (2018) сравнивало результативность циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия эстрадиола валератом (8 мг/день перорально;  $n=50$ ) и  $17\beta$  эстрадиолом в форме трансдермального геля (0,06%; 6 мг/день;  $n=50$ ). В данном исследовании эстрогены назначали с 1-го дня цикла до достижения толщины эндометрия 8 мм на фоне десенситизации гипофиза агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Исследование продемонстрировало, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в средней толщине эндометрия между группой с пероральными и трансдермальными эстрогенами ( $8,63 \pm 1,21$  и  $8,52 \pm 1,46$  мм соответственно;  $P=0,701$ ), а также сопоставимой частоте биохимической и клинической беременности (16 и 24% соответственно (для

обоих показателей);  $P=0,384$ ), частота прогрессирующей беременности и родов живым плодом была статистически значимо выше при применении трансдермального эстрадиола (50 и 91,7% соответственно (для обоих показателей);  $P=0,035$ ). Самопроизвольное прерывание беременности у пациенток, получавших трансдермальный эстрадиол, происходило статистически значимо реже, чем в группе с пероральными эстрогенами (8,3 и 50% соответственно). Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью и сопровождалась высоким уровнем удовлетворенности лечением. Так, приблизительно каждая третья пациентка в исследовании была полностью удовлетворена терапией (40 и 30% в группе с пероральными и трансдермальными эстрогенами соответственно) [21].

Таким образом, эффективность и переносимость циклов переноса криоконсервированных эмбрионов при подготовке эндометрия с использованием пероральных эстрогенов и геля с  $17\beta$  эстрадиолом как минимум сопоставима, а в ряде случаев при трансдермальном пути доставки может превосходить таковую для «классического» перорального пути.

### Донорство ооцитов и эмбрионов

Использование донорских ооцитов и эмбрионов позволяет добиться наступления беременности у пациенток со снижением овариального резерва в старшем репродуктивном возрасте или при преждевременном истощении функции яичников, а также репро-

**Таблица 3. Варианты подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов в полость матки**

	а-ГнРГ	Эстрогены	чХГ	Гестагены
Естественный цикл	–	–	–	+/-
Модифицированный естественный цикл	–	–	+	+
Циклическая гормональная терапия	–	+	–	+
Десенситизация гипофиза + циклическая гормональная терапия	+	+	–	+

а-ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; чХГ – человеческий хорионический гонадотропин.

**Таблица 4. Исходы циклов переноса криоконсервированных эмбрионов в зависимости от типа подготовки эндометрия [19]**

	Число исследований	Исход	Всего	Исход	Всего	ОШ (95% ДИ)
ЕЦ и модифицированный ЕЦ						
Клиническая беременность	5	352	1300	264	781	0,91 (0,74–1,12)
Прогрессирующая беременность	4	353	1417	145	548	1,02 (0,66–1,60)
Роды живым плодом	3	233	1108	102	522	1,01 (0,63–1,60)
ЕЦ и ЦГТ						
Клиническая беременность	9	1365	4069	1384	4194	1,17 (0,86–1,58)
Прогрессирующая беременность	3	569	2170	737	3342	1,19 (0,95–1,47)
Роды живым плодом	5	835	3127	632	3106	1,23 (0,93–1,62)
ЕЦ и а-ГнРГ+ЦГТ						
Клиническая беременность	5	266	1064	640	1609	0,82 (0,67–1,00)
Роды живым плодом	3	81	447	379	1294	0,80 (0,52–1,21)

а-ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; ДИ – доверительный интервал; ЕЦ – естественный цикл; ОШ, отношение шансов; ЦГТ – циклическая гормональная терапия.

дуктивными потерями, вызванными высокой частотой анеуплоидий ооцитов. Доля донорских программ в практике клиник ВРТ на территории РФ и Европы в 2014–2015 гг. составляла приблизительно 7% [17, 18].

Главной задачей применения эстрогенной поддержки в данных программах, как и при переносе криоконсервированных эмбрионов, является создание условий для адекватной пролиферации эндометрия. Однако, учитывая, что пациентки в программах донации ооцитов и эмбрионов, как правило, имеют сниженный овариальный резерв, методом выбора для подготовки эндометрия является ЦГТ.

Как и при переносе криоконсервированных эмбрионов, главный вопрос практикующих врачей – какую схему подготовки эндометрия предпочесть? Исследование Madero и соавт. (2016) [23] ставило целью ответить на этот вопрос, сравнив эффективность циклов донации ооцитов с ПЭ в цикле стимуляции при подготовке эндометрия пероральным и трансдермальным эстрадиолом в возрастающей ( $n=5593$ ) или постоянной ( $n=2769$ ) дозе. Схема с возрастающей дозой подразумевала назначение перорального эстрадиола в дозе 2 мг/день с 1-го по 7-й день, 4 мг/день с 8-го по 12-й день и 6 мг/день с 13-го дня до дня ПЭ; трансдермальный эстрадиол в форме пластыря назначался в дозе 75 мг/3 дня с 1-го по 6-й день, 150 мг/3 дня с 7-го дня до дня ПЭ. Схема с фиксированной дозой подразумевала назначение перорального эстрадиола в дозе 2 мг/день или трансдермального эстрадиола в дозе 150 мг/3 дня с 1-го дня до дня ПЭ. Исследование продемонстрировало, что частота родов живым плодом не зависела от схемы поддержки эстрогенами, достигая 33,0 и 32,5% для фиксированной и возрастающей дозы перорального эстрадиола соответственно ( $P=0,81$ ) и 35,3 и 33,5% для фиксированной и возрастающей дозы трансдермального эстрадиола соответственно ( $P=0,33$ ).

Таким образом, в настоящее время убедительные данные о преимуществах перорального или трансдермального пути доставки, а также фиксированной или возрастающей дозы эстрогенов, отсутствуют. Учитывая, что пациентки в программе донации ооцитов или эмбрионов чаще всего относятся к категории старшего репродуктивного возраста, у этих женщин выше вероятность сопутствующих соматических заболеваний и метаболических нарушений. В этих условиях применение трансдермальных эстрогенов может быть предпочтительнее ввиду их более благоприятного метаболического профиля и того факта, что при успешном наступлении беременности эти пациентки будут продолжать эстрогенно-гестагенную поддержку в течение всего первого триместра беременности [3].

### «Тонкий» эндометрий

Тонкий эндометрий – термин, описывающий группу патологических состояний, при которых толщина эндометрия (М-эхо) в конце пролиферативной/начале секреторной фазы по данным трансвагинального ультразвукового исследования не превышает 8 мм. Причинами тонкого эндометрия могут быть синдром Ашермана, длительный прием оральных контрацептивов или кломифена цитрата,

синдром Тернера, перенесенная лучевая терапия, повторные внутриматочные манипуляции и хронический эндометрит [24].

Частота тонкого эндометрия в программах ВРТ достигает 2,4%, и в некоторых случаях его явный этиологический фактор отсутствует [25]. Тем не менее, следует отметить, что для выявления этиологии тонкого эндометрия стандартного обследования перед программой ВРТ зачастую недостаточно: при детальном патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании приблизительно у 7 из 10 пациенток с тонким эндометрием в программах ВРТ выявляется хронический эндометрит [26]. Тонкий эндометрий в программе ВРТ снижает вероятность успеха лечения: показано, что шансы на успешный исход у пациенток с толщиной эндометрия  $\leq 7$  мм практически на 60% ниже, чем у пациенток с толщиной эндометрия  $> 7$  мм (отношение шансов 0,42, 95% доверительный интервал 0,27–0,67) [25].

Эстрогенная поддержка фолликулиновой фазы цикла – один из методов лечения тонкого эндометрия. Возможность применения трансдермальных эстрогенов для стимуляции пролиферации эндометрия у данного контингента больных подтверждена в исследовании Chi и соавт. (2018) [27]. В данном исследовании назначение трансдермального геля с  $17\beta$  эстрадиолом (0,06%) в дозе 5 г/день (соответствует дозе эстрадиола 3 мг/день) и в течение 2 месяцев после гистерорезектоскопии по поводу внутриматочных синехий ( $n=18$ ) статистически значимо увеличивало толщину эндометрия с  $4,25 \pm 0,72$  до  $7,64 \pm 1,54$  мм ( $P < 0,05$ ). При сочетании эстрогенной поддержки с приемом аспирина в дозе 100 мг/день ( $n=20$ ) толщина эндометрия возрастала с  $4,18 \pm 0,91$  до  $9,12 \pm 1,78$  мм ( $P < 0,05$ ). Исследование также продемонстрировало, что обе схемы лечения повышали экспрессию маркеров рецептивности эндометрия  $\alpha_v\beta_3$  интегрина и ламинина, улучшали васкуляризацию эндометрия и препятствовали его послеоперационному фиброзированию. Следует отметить, что это исследование оценивало естественную фертильность и не включало пациенток в программах ВРТ – результативность у данного контингента больных продолжает оставаться предметом изучения.

### Заключение

Экзогенная поддержка эстрогенами – неотъемлемый компонент подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов у пациенток с отсутствием спонтанной овуляции и в программах донорства ооцитов и эмбрионов. Существующая доказательная база показывает, что эффективность и переносимость пероральных и трансдермальных эстрогенов в программах ВРТ как минимум сопоставима. При этом трансдермальные эстрогены обеспечивают постоянную скорость высвобождения и всасывания действующего вещества и минимальную вариабельность его концентраций в системном кровотоке, при отсутствии влияния на желудочно-кишечный тракт и метаболический профиль, что дополнительно укрепляет позиции трансдермальных препаратов как терапии выбора в данной клинической ситуации.



# XIII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российская ассоциация эндометриоза
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
(ул. Академика Опарина, д.4)



## РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- Г.Т. Сухих, академик РАН, профессор, директор «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Л.В. Адамян, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2019 года пройдет XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады и других стран.

В фокусе научной программы конгресса наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины: профилактика материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, репродуктивных потерь, ведении беременных с экстрагенитальной патологией и высоким риском акушерских осложнений, сохранение репродуктивного здоровья при различных заболеваниях, медицинские и социальные аспекты здоровья в переходном и пожилом возрасте.

В программе конгресса особое место будет уделено фундаментальным аспектам репродуктивных технологий, в том числе, решению репродуктивных проблем при эндометриозе и онкологических заболеваниях; вопросам мужского репродуктивного здоровья; проблемам молочной железы в практике гинеколога; эстетической гинекологии. В рамках раздела репродуктивной хирургии пройдут мастер-классы и школы по минимально-инвазивным технологиям.

В дни проведения конгресса состоится выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Заявка на аккредитацию конгресса будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО) установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ.

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:  
[MEDIEXPO.RU](http://MEDIEXPO.RU), [REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU](http://REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU)

### РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Мария Сизова  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111), моб.: +7 (929) 646-51-66  
e-mail: [reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

### ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса  
тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91  
e-mail: [kongrepro@mail.ru](mailto:kongrepro@mail.ru)

Тезисы принимаются по e-mail: [endogyn@mail.ru](mailto:endogyn@mail.ru)  
до 07 декабря 2018 года

### РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Вид взноса	Срок оплаты	
	до 05.12.18	с 06.12.18 по 11.01.19 и при оплате на месте
Общий регистрационный взнос	4 500	6 500
Для членов ОРМХ и РАЭ	3 500	4 500
Однодневное посещение (без портфеля делегата, без сертификата)	2 500	
Для аспирантов, ординаторов, студентов, интернов (при предъявлении удостоверения, без портфеля, без сертификата)	бесплатно	
Публикация тезиса	бесплатно	

Все цены в рублях, включая НДС 18%

## Литература/References

1. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD009154.
2. Noyes R.W., Hertig A.T., Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.* 1950; 1(1): 1-25.
3. Анишина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.Анат., Калинина Е.Андр., Корсак В.С., Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Серебренникова К.Г., Смирнова А.А., Смольникова В.Ю. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. Российская Ассоциация Репродукции Человека; 2015. [Anshina M.B., Isakova E.V., Kalinina E. Anat., Kalinina E.Andr., Korsak V.S., Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Serebrennikova K.G., Smirnova A.A., Smolnikova V.Yu. The use of estrogens in ART programs. Scientific and practical recommendations. Russian Association of Human Reproduction; 2015. (in Russian)]
4. Christensen N.C., Davidsen P.C., Secher N.J., Pedersen G.T. Serum lipids during oestradiol-valerate/norgestrel treatment of menopausal women. Double-blind study of a sequential preparation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1975; 54(3): 213-6.
5. Jones G.F. Physiology and management of the climacteric. *Calif. Med.* 1949; 71(5): 345-8.
6. Цикло-Прогинова. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Available at: [http://pharma.bayer.ru/html/pdf/instruction/Ciclo\\_proginova.pdf](http://pharma.bayer.ru/html/pdf/instruction/Ciclo_proginova.pdf) [Ciclo-proginova. Summary of Product Characteristics. Available at: [http://pharma.bayer.ru/html/pdf/instruction/Ciclo\\_proginova.pdf](http://pharma.bayer.ru/html/pdf/instruction/Ciclo_proginova.pdf) (in Russian)]
7. Samsioe G. Hormone replacement therapy: expanding treatment options with transdermal delivery. *Curr. Ther. Res.* 1999; 60: 161-7.
8. Krishnaiah Y.S.R., Pavurala N., Yang Y., Manda P., Katragadda U., Yang Y. et al. In vitro drug transfer due to drug retention in human epidermis pretreated with application of marketed estradiol transdermal systems. *AAPS Pharm.Sci.Tech.* 2017; 18(6): 2131-40.
9. Sirruk-Ware R. Transdermal delivery of steroids. *Contraception.* 1989; 39(1): 1-20.
10. Xing M.M., Hui X., Zhong W., Pan N., Yaghmaie F., Maibach H.I. In vitro human topical bioactive drug transdermal absorption: estradiol. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2009; 28(4): 171-5.
11. Järvinen A., Bäckström A., Elfström C., Viitanen A. Comparative absorption and variability in absorption of estradiol from a transdermal gel and a novel matrix-type transdermal patch. *Maturitas.* 2001; 38(2): 189-96.
12. Jarvinen A., Nykanen S., Paasiniemi L. Absorption and bioavailability of oestradiol from a gel, a patch and a tablet. *Maturitas.* 1999; 32(2): 103-13.
13. Paoletti A.M., Pilla I., Nannipieri F., Bigini C., Melis G.B. Comparison of pharmacokinetic profiles of a 17 beta-estradiol gel 0.6 mg/g (Gelestra) with a transdermal delivery system (Estraderm TTS 50) in postmenopausal women at steady state. *Maturitas.* 2001; 40(3): 203-9.
14. Hirvonen E., Cacciatore B., Wahlström T., Rita H., Wilén-Rosenqvist G. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104(Suppl.16): 26-31.
15. Travassos de Figueiredo A., Amelia Sobreira Gomes M., Clapauch R. Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas.* 2000; 36(1): 69-74.
16. Sentrakul P., Chompootaweep S., Sintupak S., Tasanapradit P., Tunsaringkarn K., Dusitsin N. Adverse skin reactions to transdermal oestradiol in tropical climate. A comparative study of skin tolerance after using oestradiol patch and gel in Thai postmenopausal women. *Maturitas.* 1991; 13(2): 151-4.
17. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T. et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum. Reprod.* 2018; 33(9): 1586-601.
18. Российская Ассоциация Репродукции Человека (РАРЧ). Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год. СПб.; 2017. Available at: [http://rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrVRT\\_2015.pdf](http://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2015.pdf) [Russian Association of Human Reproduction. ART registry. The 2015 report. St. Petersburg; 2017. (in Russian)]
19. Groenewoud E.R., Cantineau A.E., Kollen B.J., Macklon N.S., Cohlén B.J. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19(5): 458-70.
20. Sun Xian-hua., Zang Li-li., Zhang Quan., Zou Shu-hua. Administration of estrogen by different delivery routes in frozen-thawed embryo transfer. *J. Reprod. Med.* 2014; 23(1): 29-32.
21. Shahrokh Tehraninejad E., Kabodmehri R., Hosein Rashidi B., Jafarabadi M., Keikha F., Masomi M., Hagholahi F. Trans dermal estrogen (oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.)* 2018; 16(1): 51-6.
22. Song J., Gong F., Luo K-I. Application of percutaneous estradiol gel in frozen embryo transfer cycles. *J. Reprod. Med.* 2015; 24(7): 555-8.
23. Madero S., Rodriguez A., Vassena R., Vernaeva V. Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum. Reprod.* 2016; 31(8): 1755-64.
24. Senturk L.M., Erel C.T. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008; 20(3): 221-8.
25. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C., Broekmans F.J. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(4): 530-41.
26. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. Проблемы репродукции. 2012; 18(2): 57-62. [Volkova E.Yu., Korneeva I.E., Silantjeva E.S. The role of uterine haemodynamics in the assessment of endometrial receptivity. *Problemi reproduktivnoy* 2012; 18(2): 57-62 (in Russian)]
27. Chi Y., He P., Lei L., Lan Y., Hu J., Meng Y., Hu L. Transdermal estrogen gel and oral aspirin combination therapy improves fertility prognosis via the promotion of endometrial receptivity in moderate to severe intrauterine adhesion. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(5): 6337-44.

Поступила 08.06.2018

Принята в печать 22.06.2018

Received 08.06.2018

Accepted 22.06.2018

## Сведения об авторах

Корнеева Ирина Евгеньевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.  
Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-26-22. E-mail: i\_korneeva@oparina4.ru  
Назаренко Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.  
Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-26-22. E-mail: t\_nazarenko@oparina4.ru

## About the authors:

Korneeva, Irina E., PhD, Leading Researcher at Department of Preservation and Restoration of the Reproductive Function, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954382622. E-mail: i\_korneeva@oparina4.ru  
Nazarenko, Tatyana A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Moscow Research Institute of Obstetrics and Gynecology.  
101000, Russia, Moscow, Pokrovka str. 22a. Tel.: +74956222233. E-mail: t.nazarenko@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2018

С.М. ВОЕВОДИН<sup>1</sup>, Т.В. ШЕМАНАЕВА<sup>2</sup>, А.И. ЩЕГОЛЕВ<sup>3</sup>, Ю.Г. ПАРХОМЕНКО<sup>4</sup>

## ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова Минздрава РФ

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

<sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава РФ

<sup>4</sup>ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2 г. Москвы

**Цель исследования.** Изучить клинические особенности течения и исходов беременности и оценить морфологическое состояние плаценты у ВИЧ-инфицированных беременных.

**Материал и методы.** Ретроспективно проведен анализ 29 беременных женщин. Основную группу составили 14 беременных, у которых имелось антенатальное инфицирование вирусом иммунодефицита человека. Контрольную группу составили 15 женщин с физиологическим течением беременности. Средний возраст пациенток в основной группе составил  $28,0 \pm 2,6$  года, в контрольной группе –  $21,1 \pm 2,3$  года. Проводился анализ гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, а также перинатальных исходов новорожденных. Изучение плаценты включало макроскопическое и гистологическое исследования, а также иммуногистохимическое исследование с антителами к CCR5 рецепторам.

**Результаты.** Гинекологический анамнез беременных в основной группе был отягощен инфекциями, передающимися половым путем. Во II и III триместрах беременности наиболее частыми осложнениями являлись анемия (78,6%), угроза преждевременных родов (35,7%), преэклампсия (28,6%). Осложнениями родов стали преждевременное излитие околоплодных вод (35,7%) и дискоординация родовой деятельности (14,3%). При морфологическом изучении плаценты выявлены признаки воспаления и гипоксии. Иммуногистохимическими методами установлены более высокие уровни экспрессии CCR5 в ворсинах хориона.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более высоких уровнях экспрессии CCR5 и развитии хронической плацентарной недостаточности у ВИЧ-инфицированных беременных, что указывает на необходимость динамического наблюдения данного контингента.

**Ключевые слова:** беременность, иммунореактивный процесс, ВИЧ-инфекция, плацента.

**Вклад авторов.** Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И., Пархоменко Ю.Г.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И., Пархоменко Ю.Г. Плацентарная дисфункция у ВИЧ-инфицированных беременных. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 41-7. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.41-47>

S.M. VOEVODIN<sup>1</sup>, T.V. SHEMANAYEVA<sup>2</sup>, A.I. SHCHEGOLEV<sup>3</sup>, Yu.G. PARKHOMENKO<sup>4</sup>

## PLACENTAL DYSFUNCTION IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

<sup>1</sup>A.E. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. THEM. Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia

<sup>4</sup>Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow

**Aim.** To investigate the clinical features of the course and outcomes of pregnancy and placental morphology in HIV-infected pregnant women.

**Material and methods.** This study is a retrospective analysis of 29 pregnant women. The study group comprised 14 pregnant women with antenatal human immunodeficiency virus infection. Fifteen women with a physiological course of pregnancy made up a control group. The mean age of patients in the study and control group was  $28.0 \pm 2.6$  and  $21.1 \pm 2.3$  years, respectively. The analysis included gynecological history, the course of pregnancy and



childbirth, and perinatal outcomes of newborns. The morphological study of placenta included macroscopic and histological examinations, and immunohistochemical studies using antibodies targeting CCR5 receptors.

**Results.** Pregnant women in the study group had a gynecological history of sexually transmitted infections. The most frequent complications of the second and third trimesters of pregnancy were anemia (78.6%), the threatened preterm birth (35.7%), and preeclampsia (28.6%). Complications of labor were premature rupture of membranes (35.7%) and uncoordinated uterine activity (14.3%). Placental morphology showed signs of inflammation and hypoxia. Immunohistochemical studies identified a higher expression of CCR5 in chorionic villi.

**Conclusion.** The findings indicate increased levels of CCR5 expression and the development of chronic placental insufficiency in HIV-infected pregnant women, which indicates the need for dynamic monitoring of this group of patients.

**Key words:** pregnancy, immune-inflammatory process, HIV infection, placenta.

**Authors' contributions.** Voevodin S.M., Shemanayeva T.V., Schegolev A.I., Parkhomenko Yu.G.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

For citations: Voevodin S.M., Shemanayeva T.V., Shchegolev A.I., Parkhomenko Yu.G.  
Placental dysfunction in HIV-infected pregnant women.  
*Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; (9): 41-7. (in Russian)  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.41-47>

Вирусная инфекция играет важную роль в развитии патологических состояний у беременных, плодов и новорожденных [1, 2]. Актуальность проблемы вирусных инфекций в перинатальной медицине возросла в связи с социальными изменениями в жизни общества, способствующими повышению риска инфицирования женщин в период беременности, особенно при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [3, 4]. По данным различных авторов [5, 6], вирусные инфекции могут приводить как к нарушениям развития и потере беременности, так и к рождению детей с различными осложнениями.

В основе диагностики ВИЧ-инфекции лежит выявление тропных к CCR5 (R5-тропные) штаммов ВИЧ-1. В большинстве случаев, преимущественно на поздних стадиях заболевания, определяются также тропные к CXCR4 (X4-тропные) штаммы или к CCR5 и CXCR4 одновременно (R5X4-тропные) [7, 8]. Основной проблемой при хронических вирусных инфекциях (в том числе ВИЧ-инфекции) считается развитие поражений фетоплацентарного комплекса, которые до настоящего времени, к сожалению, изучены недостаточно [9, 10].

Целью исследования стали клинический анализ течения и исходов беременности и оценка состояния плаценты у ВИЧ-инфицированных беременных.

## Материал и методы исследования

Ретроспективно проведен анализ 29 беременных женщин. Основную группу составили 14 беременных, у которых имелось антенатальное инфицирование ВИЧ. Контрольную группу составили 15 женщин с физиологическим течением беременности. Средний возраст пациенток в основной группе составил  $28,0 \pm 2,6$  года, в контрольной группе –  $21,1 \pm 2,3$  года.

Проводился анализ гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, а также перинатальных исходов новорожденных. Синдром задержки роста плода диагностировали при выявлении

дефицита массы тела у плода более 10 перцентилей номограммы (по данным антенатального ультразвукового исследования). Заключение о форме и степени синдрома задержки роста плода осуществляли на основании рекомендаций Всемирного общества специалистов по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии (ISUOG) [11, 12].

Изучение плаценты включало в себя макроскопическое и гистологическое исследования в соответствии с общепринятыми рекомендациями [13, 14]. Для микроскопического исследования из парацентральной зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием автоматизированной системы окрашивания «BenchMark XT» (Ventana Medical Systems, «Roshe») и моноклональных кроличьих антител к CCR5 (клон E164) в разведении 1:100 производства фирмы Epitomics. Количественную оценку уровня экспрессии маркера проводили в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров ворсин плаценты при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Nicon Eclipse 80i» с использованием программы «Nis Elements 3.2». Статистическую оценку количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Гинекологический анамнез беременных в основной группе был отягощен инфекциями, передающимися половым путем (уреамикоплазменная, папилломавирусная инфекция, хламидиоз, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, нарушениями менструального цикла и патологией шейки

матки в 12 (85,7%) случаях. В контрольной группе указанных процессов не выявлено. Первоременных в основной группе было 3 (21,4%), а прерывание беременности до 12 недель в анамнезе – у 11 (78,6%) женщин. В контрольной группе у всех женщин отсутствовали прерывания беременности на ранних и поздних сроках. Первоременные составляли 10 (66,7%) женщины, своевременные роды в анамнезе были у 5 (33,3%) женщин.

У 4 (28,6%) беременных основной группы выявлено сочетание ВИЧ-инфекции с хроническим вирусным гепатитом С в неактивной форме.

При анализе основной группы обращает на себя внимание поздняя явка на учет по беременности в подавляющем большинстве наблюдений – 8 (57,1%) беременных встали на учет после 20 недели, с 12-й по 20-ю неделю – 4 (28,6%) женщины.

Во II триместре беременности наиболее частыми осложнениями в основной группе являлись анемия и угроза преждевременных родов. Так, анемия легкой степени диагностирована у 10 (71,4%) женщин, умеренная преэклампсия – у 2 (14,3%), угроза преждевременных родов – у 3 (21,4%), острое респираторное заболевание (ОРЗ) – у 4 (28,6%), обострение цистита – у 1 (7,1%). В контрольной группе у 2 (13,3%) беременных выявлена анемия легкой степени в III триместре.

Среди проявлений плацентарной дисфункции в основной группе выявлены различные изменения количества околоплодных вод – умеренное маловодие в 3 (21,4%) случаях, умеренное многоводие – у 1 (7,1%). Изолированное нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) отмечено у 2 (14,3%), изолированное нарушение кровотока в сосудах пуповины – у 1 (7,1%), истончение плаценты для данного срока гестации – в 14,3% случаях. Указанных изменений у беременных контрольной группы не выявлено. Основными осложнениями в III триместре, как в основной, так и контрольной группах, были: угроза преждевременных родов, анемия, ОРЗ (табл. 1).

Характеристика лабораторных показателей в группе с ВИЧ-инфекцией представлена в табл. 2.

При анализе осложнений родов у беременных с ВИЧ-инфекцией в 5 (35,7%) наблюдениях отмечено несвоевременное излитие околоплодных вод. Различные осложнения родов основной группы представлены в табл. 3. В контрольной группе родоразре-

шение осуществилось на доношенном сроке естественным путем, без осложнений.

**Таблица 2. Основные лабораторные показатели у беременных с ВИЧ – инфекцией (M±SD)**

Лабораторные показатели	ВИЧ-инфицированные беременные
Тромбоциты	161,6±39,1
Международное нормализованное отношение	0,93±0,08
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	23,9±11,7
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	34,5±19,2
АЛТ/АСТ	0,68±0,3

**Таблица 3. Осложнения родов у беременных с ВИЧ-инфекцией**

Осложнения родов	ВИЧ-инфицированные беременные
Несвоевременное излитие околоплодных вод	5 (35,7%)
Дискоординация родовой деятельности	2 (14,3%)
Дефект последа	1 (7,1%)

Средний вес новорожденных в основной группе составил 2900±158,1 г, в контрольной группе – 3450±115,2 г. Все новорожденные контрольной группы родились с оценкой по шкале Апгар на 1/5 мин 9/9 баллов. При анализе перинатальных исходов у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей выявлена недоношенность, морфофункциональная незрелость, гипотрофия новорожденных, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Перинатальные исходы и осложнения у новорожденных основной группы представлены в табл. 4.

С целью профилактики вертикальной передачи инфекции у всех женщин основной группы применяли различные препараты, используемые в качестве антиретровирусной терапии (калетра, эпивир, комбивир, ретровир). Эти препараты не оказывали прямого воздействия на процесс фиброзирования в печени.

При морфологическом исследовании препаратов плаценты основной группы нами выявлены признаки развития воспаления и гипоксии. Так, признаки хориоамнионита установлены в 3 (21,4%)

**Таблица 1. Особенности течения III триместра беременности в группах**

Осложнения беременности	Основная группа	Контрольная группа
Анемия	11 (78,6%)	2 (13,3%)
Умеренная преэклампсия	4 (28,6%)	-
ОРЗ	2 (14,3%)	1 (6,7%)
Угроза преждевременных родов	5 (35,7%)	1 (6,7%)
Обострение цистита	2 (14,3%)	-
Задержка роста плода 1 степени	3 (21,4%)	-
Задержка роста плода 2 степени	1 (7,1%)	-
НМПК IA степени (изолированное)	3 (21,4%)	-
НМПК IB степени (изолированное)	2 (14,3%)	-
Многоводие	2 (14,3%)	-
Маловодие	2 (14,3%)	-
Истончение плаценты	2 (14,3%)	-

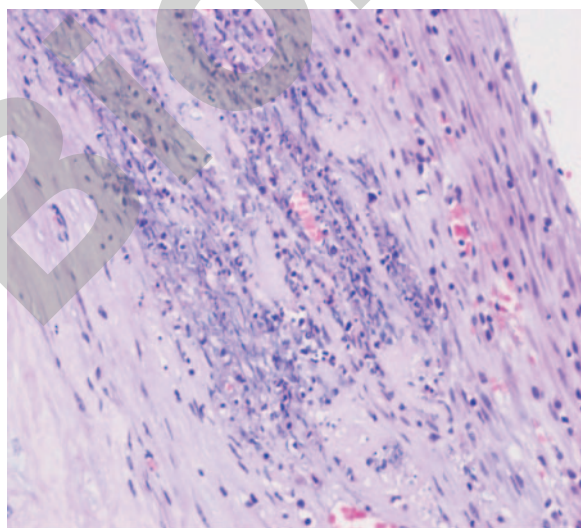
наблюдениях. Васкулит сосудов хориальной пластинки диагностирован в 2 (14,3%) случаях, фунгит – в 3 (21,4%). У 11 (78,6%) беременных отмечались признаки острого диффузного базального децидуита (рис. 1).

**Таблица 4. Осложнения у новорожденных от беременных с ВИЧ-инфекцией**

Показатели	Основная группа
Недоношенность	4 (28,6%)
Морфофункциональная незрелость	4 (28,6%)
Гипотрофия новорожденных	4 (28,6%)
Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы	5 (35,7%)
Оценка по Апгар на 1/5 мин, абс(%):	14
6–7 баллов	3 (21,4%)
7–8 баллов	10 (71,4%)
8–8 баллов	1 (7,1%)

В 8 (57,1%) наблюдениях основной группы отмечалось соответствие степени зрелости ворсинкового дерева сроку беременности, в 2 (14,3%) – отставание созревания и в 4 (28,6%) – ускоренное созревание ворсинкового дерева. Признаки хронической маточно-плацентарной гипоксии в виде многочисленных мелких терминальных ворсин с множеством синцитиальных узелков определялись у 6 (42,9%) пациенток. В 2 (14,3%) случаях наблюдались крупные и мелкие инфаркты ворсинкового дерева и многочисленные скопления бессосудистых ворсин, а у 3 (21,4%) рожениц – расширение и множественные тромбы межворсинкового пространства. В контрольной группе в 12 (80%) наблюдениях выявлено соответствие степени зрелости ворсинчатого дерева сроку беременности и в 3 (20%) – ускоренное созревание ворсинчатого дерева.

**Рис. 1. Базальный децидуит у беременной с ВИЧ-инфекцией. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200**



Известно, что в воспалительных процессах при ВИЧ-инфицировании задействованы не только рецепторы (CD4), но и корецепторы. Одним из основных таких корецепторов считается CCR5 (C-C chemokine receptor type 5, C-C-рецептор хемокина 5). CCR5 является членом подкласса рецепторов  $\beta$ -хемокинов, сопряженным с G-белком. Именно взаимодействие ВИЧ с CD4-рецептором и корецептором лежит в основе проникновения вируса в клетку и, соответственно, развития заболевания [10, 15]. В свою очередь, люди, имеющие гомозиготную мутацию CCR5- $\Delta$ 32, невосприимчивы к ВИЧ-1 [16].

В результате проведенного нами иммуногистохимического анализа положительная реакция с антителами CCR5 установлена в синцитиотрофобласте, клетках стромы и эндотелиоцитах капилляров ворсин (рис. 2). При этом уровни экспрессии CCR5 рецепторов в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин были значимо выше по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ): в синцитиотрофобласте – в 2,07 раза, в эндотелиоцитах капилляров ворсин – в 1,93 раза.

Полученные нами данные об особенностях поражения плаценты согласуются с данными литературы о развитии неспецифических инволютивно-дистрофических изменений и циркуляторных расстройств во всех последах у ВИЧ-инфицированных беременных с развитием различной степени выраженности хронической плацентарной недостаточности [17, 18]. Известно, что существует прямая корреляция между увеличением риска передачи ВИЧ и частотой развития хориоамнионита, плацентарной недостаточности, а также преждевременной отслойки плаценты и маточного кровотечения [19].

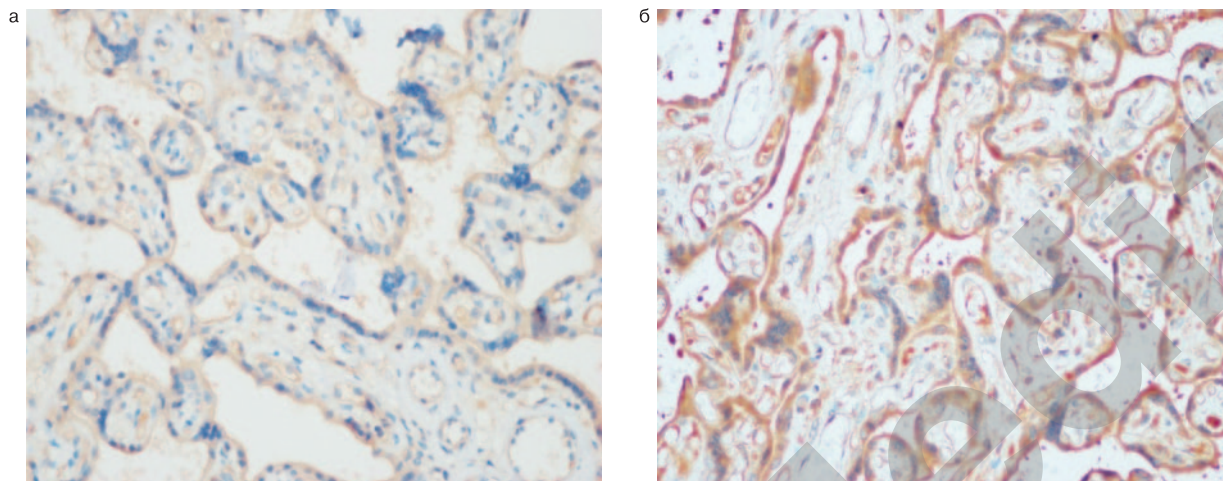
При гистологическом исследовании препаратов плаценты А.Н. Рымашевский с соавт. [20] отмечали выраженную коллагенизацию стромы створковых ворсин, склероз стенок сосудов с пролиферацией эндотелиоцитов, а также наличие участков обызвествления и отложения фибриноидов.

Примечательно, что у ВИЧ-инфицированных рожениц выявлено увеличение содержания коллагена IV типа в стенке сосудов створковых ворсин и в составе синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин хориона [18], а также наличие большого количества так называемых афункциональных участков [20].

Согласно данным S. Bustamante с соавт. [21], положительная экспрессии рецепторов CCR5 и CXCR4 характерна для клеток трофобласта, стромы и эндотелия ворсин зрелой плаценты. При этом в большем количестве клеток трофобласта отмечается преимущественно внутриклеточная, а не мембранная локализация CCR5 и CXCR4 [22].

В то же время по данным литературы [23], клетки Кашенко-Гофбауэра, являющиеся плацентарными макрофагами, характеризуются более низкими уровнями экспрессии CD4 и CCR5, по сравнению с макрофагами других органов. Подобная метаболическая особенность плацентарных макрофагов лежит, по мнению А.В. Колобова [24], в основе их врожденной резистентности к ВИЧ-инфицированию.

**Рис. 2. Экспрессия CCR5 в ворсинах плаценты: а – низкая экспрессия CCR5-рецепторов в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров ворсин в контрольной группе, б – выраженная экспрессия CCR5-рецепторов в синцитиотрофобласте и эндотелии капилляров ворсин хориона у беременных с ВИЧ-инфекцией. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CCR5, ув. 200**



Установлено, что более высокое содержание CCR5 в структурах плаценты увеличивает риск развития ВИЧ-инфекции [25]. А среди ВИЧ-инфицированных матерей более высокая вирусная нагрузка наблюдалась у женщин с высоким уровнем плацентарной экспрессии CCR5 [26].

Согласно проведенным нами исследованиям, у ВИЧ-инфицированных родильниц отмечается более высокий уровень иммуногистохимической экспрессии CCR5 в ткани плаценты. Причем более выраженная разница с показателями контрольной группы характерна для клеток синцитиотрофобласта ворсин, что, видимо, обусловлено их локализацией. Синцитиотрофобласт является первым барьером ворсин плаценты, соприкасающимся с циркулирующей материнской кровью. В этой связи важным механизмом антенатальной вертикальной передачи ВИЧ от беременной к плоду является, на наш взгляд, не только высокая экспрессия CCR5, но и повреждение синцитиотрофобласта, облегчающее проникновение вируса в кровотоки плода.

Другим существенным звеном патогенеза диссоциированного созревания ворсин хориона и хронической плацентарной недостаточности у ВИЧ-инфицированных беременных является нарушение баланса между проангиогенными и противангиогенными факторами в структурах плаценты. По данным Д.А. Ниаури с соавт. [27], в плацентах ВИЧ-инфицированных беременных отмечается преобладание экспрессии антиангиогенных факторов, в частности, TGF- $\beta$ 1. При этом дисбаланс между факторами, способствующими и препятствующими ангиогенезу, рассматривается в настоящее время в качестве ведущего механизма патогенеза преэклампсии [28, 29].

Следует также добавить, что ВИЧ-инфекция, способствующая формированию плацентарной недостаточности, вызывает также нарушения внутриутробного развития плода и снижение способности к адаптации после рождения [30].

## Заключение

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных женщин установлены более высокие уровни экспрессии CCR5 рецептора в ворсинах хориона и различной степени выраженности повреждения последа, лежащие в основе хронической плацентарной недостаточности. Клинические осложнения течения беременности и родов включали анемию (в 78,6%), плацентарную недостаточность (42,9%), угрозу преждевременных родов (35,7%), умеренную преэклампсию (28,6%), дискоординацию родовой деятельности (14,3%), указывающие на необходимость динамического наблюдения за ВИЧ-инфицированными беременными.

Во всех случаях обнаружения инфицирования у новорожденных не наблюдали каких-либо ультразвуковых маркеров внутриутробной инфекции. Данное обстоятельство требует квалифицированного консультирования с привлечением инфекциониста. Ранняя явка на учет по беременности (до 12 недель), своевременное назначение противовирусной терапии в зависимости от вирусной нагрузки, стадии ВИЧ-инфекции, а также эхографических маркеров внутриутробной инфекции и плацентарной недостаточности, начиная с ранних сроков снижает риск осложнений. Позднее начало антиретровирусной терапии в основной группе из-за поздней первой явки на учет по беременности явилось фактором, повышающим риск инфицирования ВИЧ у плода и новорожденного.

## Литература/References

1. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М.; 2004. 494с. [Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Placental insufficiency and infection. Moscow; 2004. 494p. (in Russian)]
2. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. ПМЖ. 2006; 14(1): 2-5. [Serov V.N. Features of infection in obstetrics,

- gynecology and Perinatology. Russian Medical Journal. 2006; 14(1): 2-5. (in Russian)]
3. Кулаков В.И., Баранов И.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку М.: ВЕДИ; 2003. 168с. [Kulakov V.I., Baranov I.I. HIV: prevention of mother-to-child transmission Moscow: VEDI; 2003. 168 p. (in Russian)]
  4. Сухих Г.Т., Баранов И.И. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция. М., Тверь: Триада-Х; 2009. 344с. [Sukhikh G.T., Baranov I.I. Reproductive health and HIV-infection, Moscow, Tver: Triada-X; 2009. 344 p. (in Russian)]
  5. Мазус А.И., Ольшанский А.А., Воеводин С.М., Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Муравей А.Ю. Современные особенности тактики ведения беременности на фоне хронических гепатитов у беременных с ВИЧ-инфекцией. Врач-аспирант. 2013; 57(2.1): 191-6. [Mazus A.I., Olshansky A.Ya., Voevodin S.M., Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Muravei A.Yu. Modern features of pregnancy management tactics against the background of chronic hepatitis in pregnant women with HIV infection. Vrach-aspirant. 2013; 57(2.1): 191-6. (in Russian)]
  6. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных. Врач-аспирант. 2012; 54(5.1): 168-76. [Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Voevodin S.M., Muravei A.Y. Role of endothelial dysfunction in the development of obstetric complications in HIV-infected pregnant women. Vrach-aspirant. 2012; 54(5.1): 168-76. (in Russian)]
  7. Doms R.W., Peipert S.C. Unwelcomed guests with master keys: How HIV uses chemokine receptors for cellular entry. Virology. 1997; 235: 179-90.
  8. Kristiansen T.B., Knudsen T.B., Eugen-Olsen J. Chemokine receptors and their crucial role in human immunodeficiency virus infection: Major breakthrough in HIV research. Scand. J. Immunol. 1998; 48: 339-46.
  9. Michael N.L., Moore J.P. HIV-1 entry inhibitors: evading the issue. Nat. Med. 1999; 5(7): 740-2.
  10. Al-Husaini A.M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. J. Perinatol. 2009; 29(5): 331-6.
  11. Salomon L.J., Alfirevic Z., Berghella V., Bilardo C., Hernandez-Andrade E., Johnsen S.L. et al.; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011; 37(1): 116-26.
  12. Clinical Standards Committee. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41: 233-9.
  13. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина; 1999. 448с. [Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Medicine; 1999. 448p. (in Russian)]
  14. Шеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 16-23. [Shchegolev A.I. Current morphological classification of damages to the placenta. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; (4): 16-23. (in Russian)] <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
  15. David F.J., Aurran B., Tran H.C., Menu E., Raphael M., Debre P. et al. Human trophoblast cells express CD4 and are permissive for productive infection with HIV-1. Clin. Exp. Immunol. 1992; 88: 10-6.
  16. Samson M., Libert F., Doranz B.J., Rucker J., Liesnard C., Farber C.M. et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature. 1996; 382(6593): 722-7.
  17. Перетятко Л.П., Васильева М.Е., Круглова Л.В. Морфологические изменения в плацентах у ВИЧ-инфицированных женщин, получавших до родов антиретровирусную терапию зидовудином. Архив патологии. 2010; 72 (Приложение: Материалы IV съезда Российского общества детских патологов): 58-62. [Peretyatko L.P., Vasilyeva M.E., Kruglova L.V. Morphological changes in the placenta in HIV-infected women who received antiretroviral therapy with zidovudine before birth. Arhiv patologii. 2010; 72 (Appendix: Proceedings of the IV Congress of the Russian Society of Child Pathologists): 58-62. (in Russian)]
  18. Бурячковский Э.С. Иммуноморфологические особенности плаценты при ВИЧ-инфекции. Патология. 2011; 1: 22-5. [Burakovsky E.S. Immunomorphological peculiarities of placenta in HIV infection. Patologiya. 2011; 1: 22-25. (in Russian)]
  19. Новикова О.М., Швец Е.М. Факторы риска и особенности течения беременности, родов и состояния новорожденного у ВИЧ-инфицированных женщин. Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 3: 16-20. [Novikova O.M., Shvets E.M. Risk factors and features of pregnancy, childbirth and the state of the newborn in HIV-infected women. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2017; 3: 16-20. (in Russian)]
  20. Рымашевский А.Н., Опруженков А.В., Терехина Л.А., Ковалева Э.А. Клинико-морфологические особенности ВИЧ-ассоциированной беременности. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2011; 4: 103-8. [Rymashevsky A.N., Opruzhenkov A.V., Terekhina L.A., Kovaleva E.A. Clinical and morphological features of HIV-associated pregnancy. Vestnik RUDN. Seriya: Medicina. 2011; 4: 103-8. (in Russian)]
  21. Bustamante S., Garcia Y., Garrido H., Bethencourt S., Tovar R., Ponce L. et al. CXCR-4 AND CCR-5 expression in normal term human placenta. Invest. Clin. 2005; 46(1): 25-35.
  22. Maldonado-Estrada J., Menu E, Roques P., Vasin B., Dautry-Varsat A., Barre-Sinoussi F., Chaouat G. Predominant intracellular expression of CXCR4 and CCR5 in purified primary trophoblast cells from first trimester and term human placentae. Am. J. Reprod. Immunol. 2003; 50(4): 291-301.
  23. Melendez J., Garcia V., Sanchez E., Delgado R., Torres G., Meléndez-Guerrero L.M. Is decreased HIV-1 infectivity of placental macrophages caused by high levels of beta-chemokines? Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2001; 47 Online Pub: OL51-9.
  24. Колобов А.В. Место ретровирусов в перинатальной патологии. Журнал инфектологии. 2012; 4: 13-9. [Kolobov A.V. The place of retroviruses in perinatal pathology. Zhurnal infektologii. 2012; 4: 13-19. (in Russian)]
  25. Behbahani H., Popek E., Garcia P., Andersson J., Spetz A.L., Landay A. et al. Up-regulation of CCR5 expression in the placenta is associated with human immunodeficiency virus-1 vertical transmission. Am. J. Pathol. 2000; 157(6): 1811-8.
  26. Joubert B.R., Franceschini N., Mwapasa V., North K.E., Meshnick S.R. Regulation of CCR5 expression in human placenta: insights from a study of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. PLoS One. 2010; 5(2): e9212.
  27. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемликханова Л.Х., Колобова О.Л., Хубулава Н.В. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016; 4: 7-16. [Niauri D.A., Kolobov A.V., Tsinzerling V.A., Gzgzyan A.M., Dzhemlikhanova L.Kh., Kolobova O.L., Khubulava N.V. The placenta as the epidemic factor of vertical HIV transmission risk in conditions of comorbidity. VICH-infekciya i immunosupressii. 2016; 4: 7-16. (in Russian)]
  28. Fan X., Rai A., Kambham N., Sung J.F., Singh N., Pettit M. et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. J. Clin. Invest. 2014; 124(11): 4941-52.
  29. Павлов К.А., Дубова Е.А., Шеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 10-5. [Pavlov K.A., Dubova Y.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: a role of placental growth factor and angiopoietins. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2010; 6: 10-15. (in Russian)]
  30. Самарина А.В., Беляков Н.А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014; 2: 7-24. [Samarina A.V., Belyakov N.A. Implementation of approaches to reduce perinatal HIV transmission. VICH-infekciya i immunosupressii. 2014; 2: 7-24. (in Russian)]

Поступила 08.04.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 08.04.2018

Accepted 20.04.2018

**Сведения об авторах:**

*Воеводин Сергей Михайлович*, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. И.А. Евдокимова.  
Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: 8 (916) 223-14-22. E-mail: vovod37@yandex.ru  
*Шеманаева Татьяна Викторовна*, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.  
Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. Телефон: 8 (915) 308-77-94. E-mail: t.shemanaeva@rambler.ru  
*Щеголев Александр Иванович*, д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.  
Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-28-92. E-mail: ashegolev@oparina4.ru  
*Пархоменко Юрий Георгиевич*, д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.  
Адрес: Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15. Телефон: 8 (495) 365-23-07. E-mail: paoikb2@mail.ru

**About the authors:**

*Voevodin Sergey Mikhailovich*, MD, professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery MGMSU. I.A. Evdokimova.  
Address: 127473, Russia, Moscow, ul. Delegate, 20, building 1. Phone: 8 (916) 223-14-22. E-mail: vovod37@yandex.ru  
*Shemanaeva Tatyana Viktorovna*, MD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, the First Moscow State Medical University. THEM. Sechenov.  
Address: 119991, Moscow, ul. Bolshaya Pirogovskaya, 2, p. 4. Phone: 8 (915) 308-77-94. E-mail: t.shemanaeva@rambler.ru  
*Schegolev Alexander Ivanovich*, MD, Head of the Department. pathoanatomical department of FGBU NMIC academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia.  
Address: 117997, Russia, Moscow, ul. Academician Oparin, 4. Phone: 8 (495) 438-28-92. E-mail: ashegolev@oparina4.ru  
*Parkhomenko Yuri Georgievich*, MD, professor, head. pathoanatomical department of the hospital of the Ministry of Health and Social Development No. 2 of the DZM.  
Address: Russia, Moscow, 8th st. Sokolina Mountain, 15. Telephone: 8 (495) 365-23-07. E-mail: paoikb2@mail.ru

Бионика Медиа

© Коллектив авторов, 2018

П.М. ХИРИЕВА, С.А. МАРТЫНОВ, Л.С. ЕЖОВА, Л.В. АДАМЯН

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЯХ: ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Оценить экспрессию эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PgR) рецепторов в ядрах железистого эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** В ходе проспективного исследования изучены образцы эндометрия 30 пациенток с внутриматочными синехиями и 10 пациенток группы контроля, проходивших оперативное лечение в гинекологическом отделении ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Образцы тканей эндометрия были взяты при помощи пайпель-биопсии с последующим морфологическим исследованием по стандартной методике. По данным гистологического исследования выделяли 3 степени тяжести внутриматочных синехий. Иммуногистохимическое исследование проводилось моноклональными антителами к PgR (clone 636, Dako, Denmark) и ER (clone 1D5, Dako, Denmark), вторичными антителами служила система Dako REAL EnVision (Dako, Denmark). После проведения иммуногистохимических реакций срезы контрастировали гематоксилином и эозином, заключали в среду «Shandon mount TM» (USA). Степень окраски ядер определялась полуколичественным методом.

**Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании отмечено достоверное повышение уровня экспрессии ER в железистом эпителии и строме эндометрия женщин с внутриматочными синехиями умеренной и средней степени тяжести, по сравнению с железистым эпителием и стромой условно здоровых женщин, а также снижение экспрессии PgR в железистом эпителии и строме эндометрия при всех степенях тяжести спаечного процесса, по сравнению с эндометрием условно здоровых женщин.

**Заключение.** Выявленное повышение уровня экспрессии ER в эпителии и строме внутриматочных синехий и окружающего эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями I и II степени, а также снижение уровня экспрессии PgR при всех степенях тяжести процесса, является предпосылкой для дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии после хирургического адгезиолизиса.

**Ключевые слова:** внутриматочные синехии, синдром Ашермана, иммуногистохимия, рецепторы к эстрогену (ER), рецепторы к прогестерону (PgR), рецептивность эндометрия.

**Вклад авторов.** Хириева П.М., Мартынов С.А., Ежова Л.С., Адамьян Л.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хириева П.М., Мартынов С.А., Ежова Л.С., Адамьян Л.В.  
Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях:  
оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов.  
Акушерство и гинекология. 2018; 9: 48-54.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.48-54>

P.M. KHIRIEVA, S.A. MARTYNOV, L.S. EZHOVA, L.V. ADAMYAN

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ENDOMETRIUM IN INTRAUTERINE SYNECHIAE: EVALUATION OF THE EXPRESSION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,  
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

**Objective.** To evaluate the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in the nuclei of the glandular epithelium and endometrial stroma, and intrauterine synechiae in reproductive-aged women.

**Subjects and methods.** Endometrial samples from 30 patients with intrauterine synechiae and from 10 control group patients, who had been operated on at the Department of Gynecology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, were examined during a prospective study. Endometrial tissue samples were taken using pipelle biopsy and then morphologically studied by the standard procedure. Histological findings could reveal 3 grades of intrauterine synechiae. Immunohistochemical examination was made using

*monoclonal antibodies against PR (clone 636, Dako, Denmark) and ER (clone 1D5, Dako, Denmark); the Dako REAL EnVision system (Dako, Denmark) served as secondary antibodies. After immunohistochemical reactions, the sections were contrasted with hematoxylin and eosin and placed into the Shandon mount TM medium (USA). The degree of nuclear staining intensity was determined by a semiquantitative assay.*

**Results.** *The immunohistochemical examination showed that the ER expression in the glandular epithelium and endometrial stroma was significantly higher in the women with moderate and medium intrauterine synechiae than that in the apparently healthy women; that the PR expression in the glandular epithelium and endometrial stroma was lower in the women with all grades of the adhesive process than that in the apparently healthy women.*

**Conclusion.** *The found increased ER expression in the epithelium and stroma of intrauterine synechiae and surrounding endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle in reproductive-aged women with grades I and II intrauterine synechiae, as well as the decreased ER expression in all grades of the process are a prerequisite for a differentiated approach to prescribing hormone therapy after surgical adhesiolysis.*

**Keywords:** *intrauterine synechiae, Asherman's syndrome, immunohistochemistry, estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), endometrial receptivity.*

**Authors' contributions.** *Khiriya P.M., Martynov S.A., Ezhova L.S., Adamyan L.V.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.*

**Conflict of interest.** *Authors declare lack of the possible conflicts of interests.*

**Financing.** *The study was performed without external funding.*

*For citations: Khiriya P.M., Martynov S.A., Ezhova L.S., Adamyan L.V. Clinical and morphological characteristics of the endometrium in intrauterine synechiae: evaluation of the expression of estrogen and progesterone receptors. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 48-54. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.48-54>*

Внутриматочные синехии, впервые описанные Генрихом Фритцем в 1894 году, и по сей день представляют собой проблему репродуктивного здоровья женщин. Характеризуясь частичной или полной облитерацией полости матки фиброзной тканью, внутриматочные синехии могут стать причиной нарушений менструальной функции, привычного невынашивания беременности, бесплодия. Гистероскопический адгезиолизис является основным методом лечения данной патологии, однако высокая частота рецидива, достигающая 62,5%, требует поиска новых методов лечения и профилактики [1, 2]. Травма эндометрия по данным большинства авторов считается основной причиной формирования внутриматочных синехий, однако не исключена роль и других факторов, таких как инфекции, повышенная экспрессия цитокинов, гипоксия, снижение васкуляризации [3]. Кроме того, известны случаи формирования внутриматочных синехий без предшествовавшей травмы эндометрия [4].

Функциональный слой слизистой оболочки тела матки представляет собой ткань, обладающую высокими регенеративными свойствами, подвергающуюся росту, дифференцировке и отторжению на протяжении менструального цикла в течение всего репродуктивного возраста женщины. Колебания уровня циркулирующих эстрогенов и прогестерона поддерживают это состояние «ремоделирования эндометрия» [5]. Известно, что даже при относительно небольшой травме эндометрий может стать невосприимчивым к стероидным гормонам, что приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции, в частности при внутриматочных синехиях [2, 6].

В связи с этим мы провели исследование, целью которого стала оценка экспрессии эстрогеновых

(ER) и прогестероновых (PgR) рецепторов в ядрах железистого эпителия и стромы эндометрия и внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

## Материал и методы исследования

На базе отделения оперативной гинекологии и патологоанатомического отделения ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России проведено проспективное исследование 30 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями и 10 пациенток группы сравнения, обратившихся для подбора контрацепции, которые прошли полное клинико-лабораторное обследование и лечение в 2015–2016 гг. Все пациентки перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

По данным гистероскопии на основании классификации Американского общества фертильности (1988) для иммуногистохимического исследования пациентки были разделены на группы: 1-я группа – пациентки с внутриматочными синехиями I степени ( $n=10$ ), 2-я группа – пациентки с внутриматочными синехиями II степени ( $n=10$ ), 3-я группа – пациентки с внутриматочными синехиями III степени ( $n=10$ ), 4-я группа – условно здоровые пациентки группы сравнения ( $n=10$ ).

Критериями включения в основные группы являлись: возраст пациенток от 18 до 45 лет, наличие внутриматочных синехий, выявленных по данным гистероскопии и подтвержденных гистологическим исследованием, пролиферативная фаза мен-



струального цикла. Критериями исключения из исследования были: возраст пациенток менее 18 и больше 45 лет, прием гормональных препаратов на момент обращения, тяжелая сопутствующая соматическая патология, злокачественные новообразования в анамнезе, острые воспалительные заболевания органов малого таза. Гистероскопический этап выполняли по стандартной методике в отделении оперативной гинекологии в условиях соответствующего анестезиологического обеспечения.

В качестве материала для исследования были использованы образцы эндометрия и внутриматочные синехии, полученные во время гистероскопии и биопсии эндометрия. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, обрабатывали в аппарате Shandon и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки не превышало 48 часов. Парафиновые срезы толщиной 4–5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4 мкм наносили на высоко адгезивные предметные стекла и сушили в течение 18 часов при температуре 37°C. После снятия парафина со срезов их регидратировали в батарее спиртов 95, 80, 70, инкубируя в каждом растворе по 2 минуты. Восстановление антигенной активности проводили в PT Link («Dako») в буфере EnVision pH 9,0 в течение 20 минут при температуре 97°C. Остывшие стекла помещали во влажные камеры (для предотвращения высыхания срезов) и инкубировали в 3% растворе перекиси водорода в течение 15 минут для блокирования эндогенной пероксидазы. Реакцию с первичными антителами проводили в течение 30 минут при комнатной температуре. В исследовании использовались моноклональные антитела к ER (clone 1D5, RTU, Dako, Denmark) и PgR (clone PgR636, RTU, Dako, Denmark). Для визуализации мест связывания антител с антигенами использовали реакцию окисления субстрата 3,3-диаминобензидина (ДАБ) пероксидазой хрена в присутствии перекиси водорода с образованием водонерастворимого конечного продукта коричневого цвета системы «EnVision» («Dako Cytomation»). Для правильной постановки иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре иммуногистохимической реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. После проведения иммуногистохимических реакций срезы контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount TM» (USA). При оценке результатов иммуногистохимических реакций учитывали ядерное окрашивание клеток и использовали полуколичественный метод H-Score по формуле  $S=1a+2b+3c$ , где  $a$  – % слабо окрашенных ядер,  $b$  – % умеренно окрашенных ядер,  $c$  – % сильно окрашенных ядер. При этом интенсивность коричневой окраски от бледно-окрашенных ядер

до интенсивно окрашенных ядер оценивалась по рекомендации McClelland [7]. Постановка диагноза «внутриматочные синехии» осуществлялась согласно рекомендациям ВОЗ.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Средний возраст женщин в 1-й группе составил  $34,5 \pm 7,45$  года, во 2-й группе –  $30,6 \pm 6,06$  года, в 3-й группе –  $33,9 \pm 4,8$  года, в 4-й группе –  $32,00 \pm 5,14$  года. Средний возраст наступления менархе составил  $12,8 \pm 1,07$  года в 1-й группе;  $12,2 \pm 1,16$  года – во 2-й группе;  $13,3 \pm 1,2$  года – в 3-й группе;  $12,5 \pm 1,3$  года – в 4-й группе. Длительность менструаций – от 3 до 5 дней, в среднем  $5,76 \pm 1,43$  дня в 1-й группе;  $4,80 \pm 0,77$  дня – во 2-й группе;  $5,5 \pm 1,3$  дня – в 3-й группе;  $5,2 \pm 1,4$  дня – в 4-й группе. Продолжительность менструального цикла варьировала от 26 до 30 дней, составляя в среднем  $28,35 \pm 0,70$ ;  $29,87 \pm 4,42$ ;  $30,5 \pm 2,0$ ;  $30,5 \pm 3,1$  дня соответственно.

Анализ перенесенных оперативных вмешательств выявил высокую частоту диагностического выскабливания слизистой полости матки в анамнезе у пациенток основной группы: у 6 (60%) пациенток 1-й группы, 7 (70%) пациенток 2-й группы, 10 (100%) пациенток 3-й группы.

При морфологическом исследовании эндометрия у 30 пациенток 1–3-й групп в 25 (83,3%) случаях был выявлен хронический эндометрит, который был представлен рассеянной и мелкоочаговой лимфоидной инфильтрацией вокруг желез и мелких сосудов. В состав лимфоидного инфильтрата входили плазматические клетки и макрофаги. На отдельных участках отмечались выраженные фиброзные изменения стромы и признаки неоангиогенеза. Кроме того, следует отметить гиперплазию базального слоя эндометрия, выявленную в 1–3-й группах: в 11 (6,7%), 2 (5%), 2 (4,7%) случаях соответственно.

Синехии при I степени (1-й группа) были представлены фрагментами тонкой соединительной ткани, покрытой эндометрием, с единичными железистыми структурами разной формы и величины, распределенными неравномерно, отдельные железы кистозно расширены (рис. 1а). Синехии при II степени (2-я группа) были представлены волокнистой фиброзной тканью с единичными железистыми структурами, склерозированными кровеносными сосудами, с включением участков мышечной ткани, часто с гиалинозом, покрытой эндометрием (рис. 1б). Синехии при III степени (3-я группа) были представлены грубой фиброзной тканью, часто лишенной железистого компонента, с расстройством кровообращения и распадом, склерозированными сосудами (рис. 1в).

Результаты иммуногистохимического исследования представлены в таблице.

Соотношение экспрессии PgR и ER в железах эндометрия в 1-й группе составило 0,91 ( $p > 0,05$ ), во 2-й группе – 0,62 ( $p < 0,05$ ), в 3-й группе – 1,11

( $p>0,05$ ); соотношение экспрессии PgR и ER в строме эндометрия в 1-й группе составило 1,03 ( $p>0,05$ ), во 2-й группе – 0,99 ( $p<0,05$ ), в 3-й группе – 1,13 ( $p>0,05$ ); при норме от 2 до 4.

Соотношение экспрессии PgR и ER в железах внутриматочных синехий в 1-й группе составило 1,09 ( $p>0,05$ ), во 2-й группе – 0,85 ( $p<0,05$ ), в 3-й группе – 0,87 ( $p>0,05$ ); соотношение экспрессии PgR и ER в строме в 1-й группе составило 0,98 ( $p<0,05$ ), во 2-й группе – 0,92 ( $p<0,05$ ), в 3-й группе – 0,89 ( $p<0,05$ ); при норме от 2 до 4.

Таким образом, в проведенном нами исследовании выявлено повышение экспрессии ER в эндометрии и внутриматочных синехиях в пролиферативную фазу менструального цикла при умеренной и средней степени тяжести процесса, а также снижение экспрессии PgR при всех степенях тяжести процесса.

### Обсуждение

Полученные анамнестические и клинические данные свидетельствовали об относительной однородности исследуемых групп и были сопоставимы с результатами других авторов [4, 8]. Изучение анамнеза пациенток в нашем исследовании выявило высокую частоту внутриматочных вмешательств в полости матки в основной группе, что подтверждает роль ятрогенного фактора в формировании внутриматочных синехий [2, 4].

Морфологическая характеристика внутриматочных синехий на основании сопоставления гистероскопических данных выявила значительное замещение эндометрия фиброзной тканью у пациенток 3-й группы по сравнению с пациентками 1-й группы.

Понятие «рецептивность эндометрия» стало широко внедряться в научную литературу с 50-х годов прошлого столетия. Различные уровни регуляции этого процесса – генетические, протеомные, гистологические – говорят о его многогранности и подтверждают необходимость комплексной оценки параметров функционирования эндометрия, при-

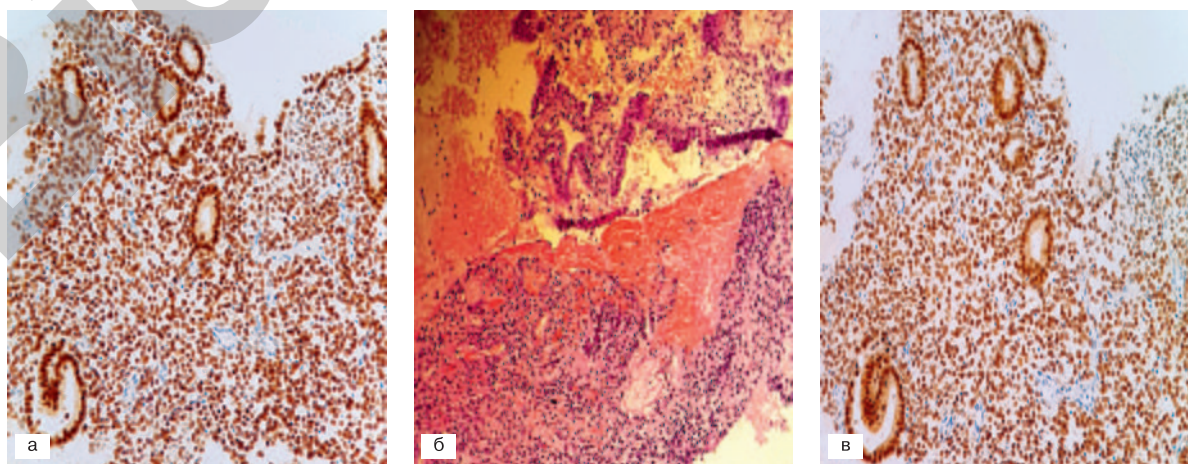
нимая во внимание влияние патологических процессов на механизмы тонкой настройки [9–11].

ER и PgR, широко представленные на слизистой оболочке тела матки, выполняют важную роль в регуляции функции репродуктивной системы. После связывания рецепторов с эстрогеном и прогестероном происходит активация сигнальных путей для инициации процессов клеточной дифференцировки, столь необходимых для нормального функционирования эндометрия [12]. В проведенном нами исследовании выявлены статистически значимые изменения рецептивности эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями 1-й и 2-й группы, которые проявлялись в повышении уровня экспрессии ER, что согласуется с данными Gan и соавт. [13] и снижении уровня экспрессии PgR в ядрах эпителия желез и стромы. Более высокая экспрессия ER в эпителии эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями дает основание предполагать более высокую чувствительность этих структур к эстрогенам, возникшую компенсаторно. В то же время более высокая экспрессия рецепторов ER в строме эндометрия женщин с внутриматочными синехиями, по сравнению со стромой эндометрия условно здоровых женщин, обосновывает трофическое паракринное взаимодействие между клетками стромы и эпителия [7].

Низкая экспрессия PgR в эпителии и строме внутриматочных синехий и в эндометрии женщин с внутриматочными синехиями по сравнению с эндометрием условно здоровых женщин объясняет низкую чувствительность к гестагенам. В то же время в нашем исследовании выявлено достоверное снижение экспрессии PgR в эпителии желез и стромы эндометрия у женщин с внутриматочными синехиями при всех степенях тяжести по сравнению с группой контроля, что можно объяснить замещением эндометрия грубой фиброзной тканью, которая является менее активной по сравнению с эндометрием женщин группы сравнения.

При внутриматочных синехиях отмечено наиболее частое их сочетание с хроническим эндометри-

Рис. 1. Морфологическая (а) и иммуногистохимическая (б – экспрессия маркера PgR; в – экспрессия маркера ER) структура эндометрия стадии пролиферации при внутриматочных синехиях I степени. Окраска гематоксилином и эозином. х400



том, который был выявлен нами в 83,3% случаев. По данным А.В. Шушалиной [9], при хроническом эндометрите выявлено усиление более чем в 2 раза экспрессии ER и PgR в ядрах клеток железистого эпителия по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ); тенденция к усилению экспрессии рецепторов отмечена также в клетках стромы ( $p > 0,05$ ). Эти данные противоречат результатам А.Р. Котикова [14], согласно которым низкая чувствительность эндометрия к прогестерону при хроническом эндометрите является следствием снижения PgR и в меньшей степени ER в ответ на хронический воспалительный процесс в клетках желез и стромы.

В то же время в исследовании В.К. Таболовой [15] при изучении состояния рецепторного статуса эндометрия пациенток с хроническим эндометритом не было выявлено статистически значимых различий между экспрессией ER и PgR в строме и железах у пациенток основной и контрольной групп. Такая неоднородность полученных данных может быть объяснена различным кровотоком в сосудах эндометрия, что было подтверждено в рабо-

тах Б.И. Железнова [16]. Очаговый фиброз стромы, распространенные склеротические изменения стенок кровеносных сосудов делают эндометрий неактивным, неполноценным для связывания стероидных гормонов со специфическими рецепторами. Вследствие таких грубых структурных и дистрофических изменений в слизистой оболочке полости матки, преимущественно в строме, у каждой 5-й пациентки с хроническим эндометритом не происходит секреторного превращения эндометрия в виде развития неполноценной стадии секреции. В подтверждение этого в работе Е.Б. Рудаковой [17] была выявлена прямая средневыраженная связь между сохранным кровотоком в сосудах эндометрия и интенсивностью распределения ER и PgR в железах и строме. Кроме того, необходимо иметь в виду, что различная экспрессия ER и PgR в клетках желез и стромы может отражать разные стадии патологического процесса и косвенно характеризовать компенсаторные возможности эндометрия.

Следует отметить, что изменения рецептивности внутриматочных синехий, впервые выявленные в

Рис. 2. Морфологическая (а) и иммуногистохимическая (б – экспрессия маркера PgR; в – экспрессия маркера ER) структура эндометрия стадии пролиферации при внутриматочных синехиях II степени. Окраска гематоксилином и эозином. x400

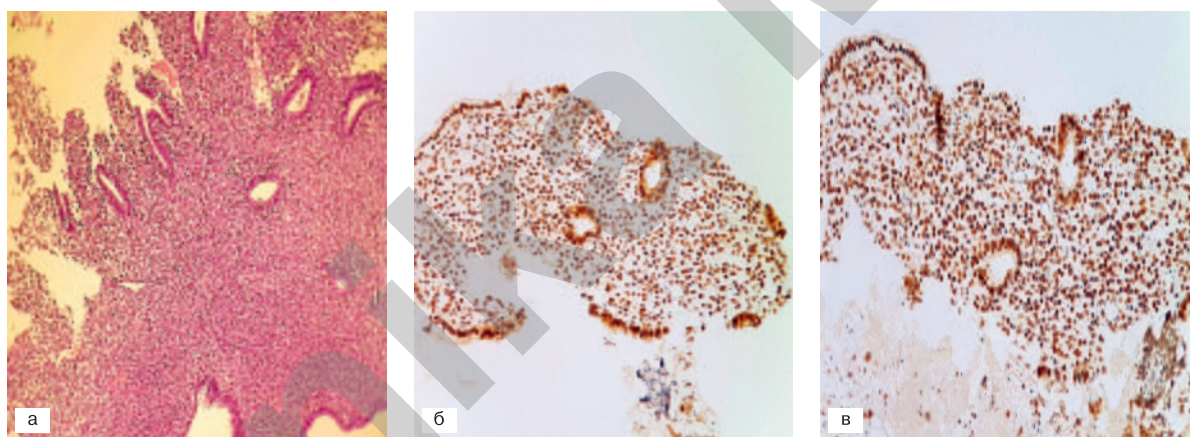
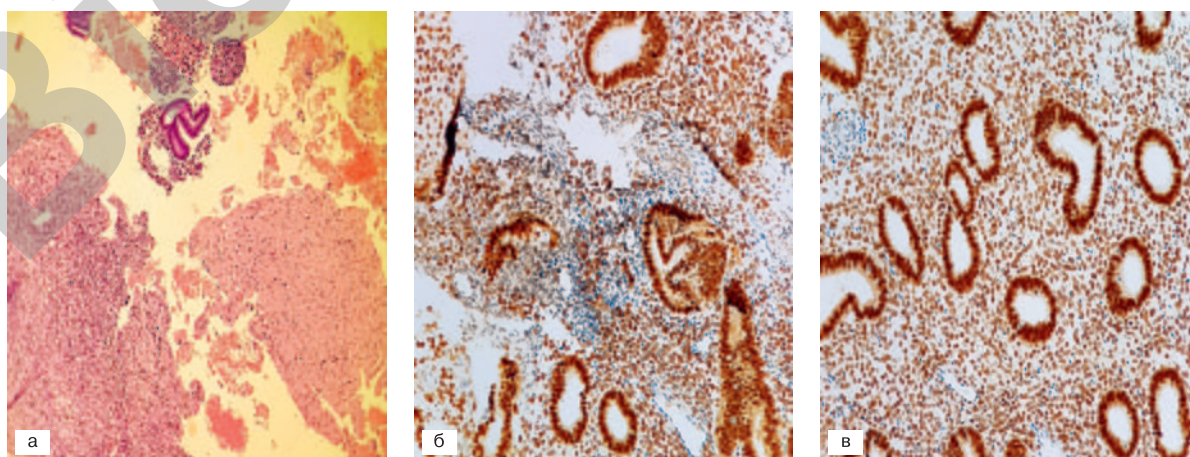


Рис. 3. Морфологическая (а) и иммуногистохимическая (б – экспрессия маркера PgR; в – экспрессия маркера ER) структура эндометрия стадии пролиферации при внутриматочных синехиях III степени. Окраска гематоксилином и эозином. x400





## Литература/References

1. Хирьева П.М., Адамян Л.В., Мартынов С.А. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18(5): 32-6. [Khirieva P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine synechia (literature review). Ginekologiya. 2016; 18(5): 32-6. (in Russian)]
2. Хирьева П.М., Адамян Л.В. Клинико-анамнестические данные и исходы лечения женщин с внутриматочными синехиями. Проблемы репродукции. 2017; 23(6): 39-44. [Khirieva P.M., Adamyan L.V. Clinical and anamnestic data and treatment outcomes for women with intrauterine synechia. Reproduction problems. 2017; 23(6): 39-44. (in Russian)]
3. Xue X., Chen Q., Zhao G., Zhao J.Y., Duan Z., Zheng P.S. The overexpression of TGF- $\beta$  and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF- $\kappa$ B signaling pathway. PLoS One. 2015; 10(12): e0146159.
4. March C.M. Asherman's syndrome. Semin. Reprod. Med. 2011; 29(2): 83-94.
5. Gargett C.E., Nguyen H.P., Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2012; 13(4): 235-51.
6. Johary J., Xue M., Zhu X., Xu D., Velu P.P. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. J. Minim. Invasive Gynecol. 2014; 21(1): 44-54.
7. Коган Е.А., Саттаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Бойко М.А., Мамиконян И.О. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2014; 2: 60-6. [Kogan E.A., Sattarov Sh.N., Sarkisov S.E., Boiko M.A., Mamikonyan I.O. The receptor status of endometrial polyps in postmenopausal women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; (2): 60-6. (in Russian)]
8. Adesiyun A.G., Zayyan M.S., Eka A., Williams I.O., Ojabo A. Clinical and investigative correlates of etiologic risk factors on treatment outcome of intrauterine adhesion in women with infertility: A descriptive study. Open J. Obstet. Gynecol. 2014; 4: 95-9.
9. Шуришалина А.В., Демуря Т.А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 9-13. [Shurshalina A.V., Demura T.A. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2011; (7-2): 9-13. (in Russian)]
10. Ниаури Д.А., Гзгзын А.М., Кветной И.М., Коган И.Ю., Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., Федорова И.Д., Лесик Е.А., Шарфи Ю.Н., Крылова Ю.С., Шильникова Е.М. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО. Акушерство и гинекология. 2014; 9: 44-50. [Niauri D.A., Gzgzyn A.M., Kvetnoy I.M., Kogan I.Yu., Dzhemlikhanova L.Kh., Krikheli I.O., Fedorova I.D., Lesik E.A., Sharfi Yu.N., Krylova Yu.S., Shilnikova E.M. Immunohistochemical characteristics of endometrial receptivity in IVF cycles. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; (9): 44-50. (in Russian)]
11. Хирьева П.М., Кузнецова М.В., Быстрицкий А.А., Мартынов С.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Адамян Л.В. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 56-64. [Khirieva P.M., Kuznetsova M.V., Bystritsky A.A., Martynov S.A., Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Adamyan L.V. Investigation of the gene mRNA level in the endometrial tissue of reproductive-aged women with intrauterine synechia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (2): 56-64. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.56-64>
12. Wang J., Ju B., Pan C., Gu Y., Zhang Y., Sun L. et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats. Cell. Physiol. Biochem. 2016; 39(4): 1553-60.
13. Gan L., Duan H., Wang S., Xu Q., Tang Y.Q., Zhonghua F. Expression of ER and PR in the endometrium of patients with intrauterine adhesions. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017; 52(1): 47-52.
14. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э., Смирнов А.Н. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. Проблемы репродукции. 2006; 2: 7-10. [Kotikov A.R., Ali-Riza A.E., Smirnov A.N. Expression of endometrial receptors for estrogens and progesterone in infertility due to chronic endometritis. Problemy reproduksii. 2006; 2: 7-10. (in Russian)]
15. Таболова В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дисс. ...канд. мед. наук. М.; 2016. [Tabolova V.K. Clinical and molecular genetic basis for the preparation of the endometrium in chronic endometrium in programs of assisted reproductive technologies: diss. ... cand. med. sciences. Moscow; 2016. (in Russian)]
16. Железнов Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 1977; 4: 3-7. [Zhelezov B.I. Structural changes in the mucous membrane of the uterus and ovarian function in chronic endometrium. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 1977; 4: 3-7. (in Russian)]
17. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. Лечащий врач. 2012; 11: 22. [Rudakova E.B., Loboda O.A. Chronic endometritis in terms of the effectiveness of in vitro fertilization programs. Therapist. 2012; 11: 22. (in Russian)]

Поступила 13.04.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 13.04.2018

Accepted 20.04.2018

## Сведения об авторах:

Хирьева Патимат Магомедовна, аспирант гинекологического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-77-83. E-mail: dr.khirieva@rambler.ru. ORCID:0000-0002-3440-4121

Мартынов Сергей Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-77-83. E-mail: s\_martynov@oparina4.ru

Ежова Лариса Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-23-11. E-mail: l\_ezhova@oparina4.ru

Адамян Лейла Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, руководитель гинекологического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-77-83. E-mail: l\_adamyan@oparina4.ru

## About the authors:

Khirieva, Patimat M., postgraduate student of gynecological department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954387783. E-mail: dr.khirieva@rambler.ru. ORCID:0000-0002-3440-4121

Martynov, Sergey A., MD, Leading Researcher of gynecological department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954387783. E-mail: s\_martynov@oparina4.ru

Ezhova, Larisa S., PhD, senior scientific researcher of department of anatomic pathology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954382311. E-mail: l\_ezhova@oparina4.ru

Adamyan, Leyla V., MD, professor, Academician of RAS, Deputy Director for Science, Head of gynecological department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954387783. E-mail: l\_adamyan@oparina4.ru

© Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке, 2018

Т.Н. БЕБНЕВА<sup>1</sup>, Г.Б. ДИККЕ<sup>2</sup>

## РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ, У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов Минобрнауки, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Определить частоту рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища, ассоциированных с бактериальным вагинозом, их структуру, особенности клинического течения и лабораторных показателей у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией.

**Материал и методы.** Обследованы 682 беременные женщины, инфицированных ВПЧ. Использовали ВПЧ-тест ПЦР (квант-21), рН-метрию, микроскопию влагалищных мазков, ПЦР в реальном времени (фемофлор-16) и цитологическое исследование мазков шейки матки.

**Результаты.** Из 682 беременных женщин, инфицированных ВПЧ, у 38,7% был дисбиоз влагалища, из них у 48,1% – рецидивирующее течение. В структуре рецидивирующего дисбиоза влагалища бактериальный вагиноз (БВ) обнаружен у 34,7% пациенток, БВ в сочетании с аэробным вагинитом – у 44,1%, БВ с кандидозным вульво-вагинитом – у 18,1%, сочетание всех указанных инфекций – у 3,2%. Суммарная частота смешанных инфекций составила 65,4%. У 34,6% беременных дисбиоз имел бессимптомное клиническое течение. Средние значения рН составили  $4,53 \pm 1,62$  (95% ДИ: 4,04–5,02). При наличии аэробных микроорганизмов характерно отсутствие базальных и парабазальных клеток в отделяемом влагалища при микроскопии мазков. Цервикальные интраэпителиальные изменения имели место у каждой четвертой пациентки, при этом ASC-US встречалась с частотой 12,6%, LSIL – 11,8%, HSIL – 0,8%.

**Заключение.** У беременных женщин, инфицированных ВПЧ, наблюдается высокая частота дисбиоза влагалища смешанной этиологии и его рецидивов, а также интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени риска.

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, дисбиоз, бактериальный вагиноз, вульво-вагинальный кандидоз, аэробный вагинит, смешанная инфекция, лактобактерии.

**Вклад авторов.** Бебнева Т.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, получение клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, критический пересмотр первой версии статьи на предмет ее интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Дикке Г.Б. – разработка гипотезы и концепции исследования, корректировка дизайна исследования и электронной базы полученных результатов, анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, подтверждают, что они не имеют ни финансовой, ни личной заинтересованности, и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.

**Финансирование.** Публикация статьи поддерживается размещением рекламного модуля компании «ДНК-Технология».

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 55-60. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.55-60>

T.N. BEBNEVA<sup>1</sup>, G.B. DIKKE<sup>2</sup>

## RECURRENT VAGINAL BIOCENOTIC DISORDERS ASSOCIATED WITH BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH HPV INFECTION

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science, Moscow, Russia

<sup>2</sup>F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

**Objective.** To determine the rate of recurrent vaginal biocenotic disorders associated with bacterial vaginosis, their pattern, clinical features, and laboratory parameters in pregnant women with human papillomavirus (HPV) infection.

**Material and methods.** A total of 682 pregnant women infected with HPV were examined. A PCR assay for HPV (Quantum-21), pH-metry, microscopy of vaginal smears, real-time PCR (Femoflor-16), and cervical cytological examination were used.

**Results.** Among the 682 pregnant women infected with HPV, 38.7% had vaginal dysbiosis, of whom 48.1% had a recurrent course. The pattern of recurrent vaginal dysbiosis was marked by bacterial vaginosis (BV) in 34.7% of the patients; BV was concurrent with aerobic vaginitis and *Candida* vulvovaginitis in 44.1 and 18.1%, respectively; the concurrence of all the above infections was seen in 3.2%. The total rate of coinfections was 65.4%. Dysbiosis

was clinically asymptomatic in 34.6% of the pregnant women. The mean pH values were  $4.53 \pm 1.62$  (95% CI, 4.04–5.02). In the presence of aerobic microorganisms, basal and parabasal cells were absent in the vaginal discharge at smear microscopy. Cervical intraepithelial changes occurred in every four patients; moreover, there were atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) (12.6%), low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) (11.8%), High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (0.8%).

**Conclusion.** Pregnant women infected with HPV have a high incidence of vaginal dysbiosis of mixed etiology and its recurrences, as well as low-risk cervical intraepithelial lesions.

**Keywords:** pregnancy, human papillomavirus, dysbiosis, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis, coinfection, lactobacilli.

**Authors' contributions.** Bebneva T.N. – developing of the concept and design of the study, obtaining clinical data and creating an electronic database of the results obtained, critical review of the first version of the article for its intellectual content, approval of the final version of the article before it is submitted for publication. Dikke G.B. – developing of a hypothesis and research concept, correction of research design and electronic database of the results obtained, analysis of the results of statistical processing of clinical material and their interpretation, writing of the first version of the article and its editing after reviewing, endorsement of the final version of the article before its submission for publication.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest, confirm that they have neither financial nor personal interest, and guarantee that the article is the original work of the authors.

**Financing.** The publication of the article is supported by the placement of an advertising module of DNA-Technology company.

For citations: Bebneva T.N., Dikke G.B. Recurrent vaginal biocenotic disorders associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (9): 55–60. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.55-60>

Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) среди беременных женщин составляет от 5,5 до 65,0% [1] и выше по сравнению с небеременными – 25,0% против 13,0% соответственно [2].

Частота сочетания ВПЧ с другими инфекциями составляет более 70% [3]. Установлена положительная связь между бактериальным вагинозом (БВ) и ВПЧ-инфекцией [4, 5]. Частота вульво-вагинального кандидоза (ВВК) и аэробного вагинита (АВ) выше у женщин с ВПЧ-инфекцией, но их взаимное влияние не установлено [6, 7].

Однако количество исследований распространенности рецидивирующих нарушений дисбиоза влагалища среди беременных женщин с ВПЧ-инфекцией ограничено и требует изучения.

Цель исследования – определить частоту рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища, ассоциированных с бактериальным вагинозом, их структуру, особенности клинического течения и лабораторных показателей у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией.

## Материал и методы исследования

Обследованы 682 беременные женщины в возрасте от 21 до 45 лет во II–III триместрах беременности (18–36 недель), у которых выявлен ВПЧ до начала настоящей беременности (в рамках цервикального скрининга или прегравидарной подготовки) или в I триместре (цервикальный скрининг).

Критерии включения: возраст пациенток 21–45 лет; беременность во II–III триместре (13–36 недель); наличие ВПЧ-инфекции; диагноз, соответствующий коду МКБ-10 N88 – другие невоспалительные болезни женских половых органов (бактериальный вагиноз – БВ), V37.3 – кандидоз вульвы и вагины (вульво-вагинальный кандидоз – ВВК), N76.0 – острый вагинит (неспецифический, или аэробный вагинит – АВ); рецидивирующее течение (повторный эпизод заболевания в течение

настоящей беременности); информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ИППП без предварительной санации, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, преэклампсия, угроза прерывания беременности, отсутствие эффекта при лечении антимикробными препаратами при предыдущем эпизоде дисбиоза, установленная ранее аллергическая реакция и другие побочные эффекты при использовании лекарственных средств.

Для выявления, типирования и количественного определения ВПЧ выполняли ВПЧ-тест квант-21 (ПЦР в режиме реального времени; «ДНК-Технология»). Учет и интерпретация результатов реакции осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором. Клинически значимой концентрацией считали не менее  $10^3$  копий ДНК ВПЧ на образец, что характеризует высокий уровень инфекции и может привести к развитию неоплазии шейки матки (чувствительность – 98,1%, специфичность – 99,7%). В результатах анализа учитывали значения контроля взятия материала. Его значение меньше четырех интерпретировали как недостаточное. В этом случае выполняли повторное взятие клинического материала.

Оценку клинической картины проводили на основании жалоб и объективного осмотра вульвы, стенок влагалища и шейки матки в зеркалах.

Выполняли рН-метрию содержимого влагалища с помощью индикаторных рН-полосок с шагом деления 0,2–0,3 (чувствительность – 90%, специфичность – 85%). Нормальными считали значения в диапазоне 3,8–4,5.

При микроскопии выделяли 4 типа влагалищных мазков: 1+ (<10 микробных клеток и лейкоцитов в поле зрения), 2+ (11–100 микробных клеток и 11–20 лейкоцитов в поле зрения), 3+ (100–1000 микробных клеток и 21–30 лейкоцитов в поле зрения), 4+ (>1000 микробных клеток и >31 лейкоци-

тов в поле зрения). Чувствительность метода — на уровне выявления микроорганизмов в количестве 4–5 lg КОЕ/мл и более.

С помощью фемофлор-16 определяли общую бактериальную массу (ОБМ) и наличие микроорганизмов в диагностически значимых количествах (таблица). Интерпретация полученных данных проводилась следующим образом: абсолютный нормоценоз — состояние микрофлоры, при котором доля *Lactobacillus spp.* составляет более 80% по отношению к общему количеству бактерий, количество *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* — менее 10<sup>4</sup> ГЭ/мл; условный нормоценоз — доля *Lactobacillus spp.* в составе общей бактериальной массы более 80%, но количество *Ureaplasma spp.*, *M. hominis* — более 10<sup>4</sup> ГЭ/мл; анаэробный и аэробный дисбиоз — дисбаланс микробиоты, обусловленный одним или несколькими условно-патогенными микроорганизмами, в количестве более 10–20% по отношению к ОБМ, и долей *Lactobacillus spp.* менее 80%; смешанный дисбиоз — сочетание анаэробной и аэробной бактериальной флоры, а также нередко *Candida spp.* на фоне снижения количества *Lactobacillus spp.* Наличие *Candida spp.* может быть на фоне как сохраненной нормофлоры, так и дисбиоза. Чувствительность метода составляет 99%, специфичность — 93%.

Мазки шейки матки для цитологического исследования окрашивали по Папаниколау и оценивали по классификации Бетесда (The Bethesda System). Для выявления HSIL чувствительность теста — 71%, специфичность — 74%.

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 12 и IBM-SPSS-24. При анализе количественных признаков проводилась проверка на нормальность распределения, вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), дисперсию и 95% доверительный интервал (ДИ). При оценке качественных показателей вычислялись фактические и процентные частоты наблюдений (*n*, %).

## Результаты исследования

Возраст обследованных 682 беременных женщин с ВПЧ варьировал от 21,3 до 44,5 года. Средний возраст пациенток составил 29,8±5,21 (95% ДИ: 28,1–31,4) года. Возраст менархе варьировал от 11 до 18 лет и в среднем был 13,1±1,40 (95% ДИ: 12,7–13,6) года. Срок беременности при включении в исследование в среднем составил 28,7±4,00 (95% ДИ: 27,4–29,9).

В данной когорте 45,8% (312/682) пациенток были первородящими, 54,2% (370/682) — повторородящими. Среднее количество родов в анамнезе на одну беременную составило 0,44±0,55 (95% ДИ: 0,27–0,61). Аборты в прошлом имели 19,7% пациенток, выкидыши — 22,1%, среднее число абортов на одну женщину — 0,27±0,45 (95% ДИ: 0,13–0,41), выкидышей — 0,37±0,70 (95% ДИ: 0,15–0,59).

При включении в исследование у пациенток обнаружены преимущественно высокоонкогенные типы ВПЧ: 16 — у 30,8% (210/682), другие (суммарно) — у

57,5% (392/682). ВПЧ низкого онкогенного риска выявлены у 11,7% (80/682) пациенток.

Из общего числа обследованных у 38,7% (264/682) был дисбиоз влагалища. Его рецидивирующее течение во время настоящей беременности отмечено у 48,1% (127/264), что среди всех обследованных составило 18,6%. До включения в исследование во время настоящей беременности эти пациентки имели 1–2 эпизода дисбиоза и были пролечены антимикробными средствами согласно российским клиническим рекомендациям.

В данной когорте пациенток не имели в прошлом гинекологических заболеваний 42,5% (54/127). На наличие заболеваний шейки матки в анамнезе указали 22,1% (28/127) пациенток, на воспалительные заболевания матки и придатков — 20,5% (26/127), гормонально-зависимые заболевания — 9,5% (12/127). Соматически здоровы были 28,4% (36/127) пациенток, тяжелых экстрагенитальных заболеваний не было отмечено ни у одной.

Большинство пациенток с рецидивирующим течением дисбиоза имели в прошлом ИППП — 59,1% (75/127) и/или неспецифические инфекции — 79,5% (101/127). Рецидивы последних в анамнезе (до настоящей беременности) чаще отмечали пациентки с БВ в сочетании с АВ — 23,8% (24/101), несколько реже — с изолированным БВ — 14,9% (15/101) и в сочетании с ВВК — 11,9% (12/101).

В настоящем исследовании выявлено, что рецидивирующий дисбиоз у беременных женщин с ВПЧ не всегда сопровождался клиническими проявлениями. Жалобы на наличие умеренных или сильных патологических выделений предъявляли 65,4% (83/127) пациенток, в том числе неприятного запаха — 41,7% (53/127), зуда и жжения — 51,2% (65/127). У остальных — дисбиоз имел бессимптомное течение (34,6%). При объективном осмотре воспалительные проявления имели место у трети пациенток — 30,7% (39/127).

У 67,7% (88/127) пациенток значения pH были за пределами нормальных значений (от 2,0 до 8,0) со средним значением 4,53±1,62 (95% ДИ: 4,04–5,02).

В структуре рецидивирующего дисбиоза влагалища у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, по данным микроскопии мазка и фемофлор-16 БВ обнаружен у 34,7% (44/127) пациенток, БВ в сочетании с АВ — у 44,1% (56/127), БВ с ВВК — у 18,1% (23/127), БВ, АВ и ВВК — у 3,2% (4/127). Суммарная частота смешанных инфекций составила 65,4% (83/127).

При микроскопии влагалищного мазка количество лейкоцитов колебалось от 8 до 50 в поле зрения, что соответствовало 3+ и 4+ степени. Микроскопия мазков влагалищного секрета показала, что для АВ у беременных было характерно отсутствие базальных и парабазальных клеток.

На этом фоне по данным фемофлор-16 у всех пациенток выявлено преобладание концентрации ДНК *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* над концентрацией ДНК *Lactobacillus spp.*

В таблице представлена структура микробиоты влагалища у пациенток исследуемой когорты.

Наиболее частым при БВ было сочетание *Gardnerella vaginalis* с *Atopobium vaginae* и *Ureaplasma*



*spp.*, *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis* с *Mobiluncus spp.* и *Corinebacterium spp.*

При этом при БВ и АВ преобладали *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.* в сочетании с *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus saprophyticus*; при БВ и ВВК – *Gardnerella vaginalis* и *Candida spp.*; при БВ, АВ и ВВК – *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacterium spp.*, *Candida spp.*

Цервикальные интраэпителиальные изменения были обнаружены у каждой четвертой пациентки – 25,2% (32/127), при этом клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells undetermined significance – ASC-US) встречалась с частотой 12,6%, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени риска (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) – 11,8%, высокой степени риска (high grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) – 0,8%.

Особенности эпителия, обозначаемые ASC-US, свидетельствуют о реактивных изменениях в клетках шейки матки и косвенно – о воспалительной реакции (вызванной аэробной, в том числе – в сочетании с анаэробной инфекцией и/или грибами).

## Обсуждение результатов

В настоящее время «дисбиоз» рассматривается как изменение количественного и качественного состава, а также свойств локальной микрофлоры [8] и включает в себя не только БВ, но и другие неспецифические инфекции. Особую актуальность приобретает проблема рецидивирующего течения вагинальных инфекций. Так, в течение первых 3 мес после лечения рецидивы БВ у небеременных возникают у 15–30% пациенток и у 52% – в течение года [9].

Учитывая полимикробный характер заболевания у большинства обследованных женщин в настоящем исследовании, особое значение приобретает оценка

микробиоты влагалища и выявление всего спектра условно-патогенных микроорганизмов.

Прежде всего, с помощью микроскопии мазка мы проводили анализ состояния микробиоценоза во влагалище и оценку воспалительной реакции. Однако известно, что этот метод обладает низкой чувствительностью, а результаты его отличаются субъективностью. Возможности световой микроскопии не позволяют выявить большинство морфотипов бактерий и дать им количественную оценку. Кроме того, большое количество клинически значимых факультативно-анаэробных бактерий однотипны, например, такие как колиформные палочки или грамположительные кокки, которые можно принять за «доминирование лактоморфотипов» и которые не могли рассматриваться нами как состояние нормы. Некоторые клинически значимые микроорганизмы, например *Atopobium vaginae*, способствующие развитию рецидивирующих дисбиотических нарушений, бактериального вагиноза и его осложнений, не имеют специфических микроскопических признаков и выглядят под микроскопом как коринобактерии, часто встречающиеся у здоровых женщин.

Сведения о состоянии микробиоценоза влагалища были получены путем исследований фемофлор-16 – метода ПЦР в реальном времени, одного из самых чувствительных и специфичных [10]. Принципиально, что такое исследование позволило не просто установить факт наличия/отсутствия в клиническом материале возбудителя, а выявить клинически значимые количественные соотношения компонентов нормальной и условно-патогенной микрофлоры. Использование цветовых маркеров и комментариев в форме выдачи результатов позволило быстро и полноценно оценить результаты исследования.

Исследования фемофлор-16 оказались особенно информативны для выявления трудно культивируемых, некультивируемых и персистирующих форм

Таблица. Структура микробиоты влагалища у женщин с рецидивирующим дисбиозом

Вид микроорганизмов	n=264	%
Нормофлора		
<i>Lactobacterium spp.</i>	63	23,9
Факультативно-анаэробные		
<i>Enterobacterium spp.</i>	108	40,9
<i>Streptococcus spp.</i>	114	43,2
<i>Staphylococcus spp.</i>	95	36,0
Облигатно-анаэробные		
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	201	76,1
<i>Eubacterium spp.</i>	74	28,0
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	45	17,1
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	8	3,0
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	53	20,1
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corinebacterium spp.</i>	114	43,2
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	74	28,0
<i>Atopobium vaginae</i>	103	39,0
Семейство микоплазм*		
<i>Ureaplasma spp.</i>	158	59,9
Дрожжеподобные грибы		
<i>Candida spp.</i>	92	34,9

\*Примечание: пациентки с ИППП (*Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*) были исключены из исследуемой когорты в соответствие с критериями исключения.

бактерий, которые встречаются при хронических и рецидивирующих инфекциях, что было принципиально в настоящем исследовании.

Так, анаэробный дисбиоз характеризовался доминированием облигатно-анаэробных микроорганизмов, в том числе *Atopobium vaginae*, который проявляет резистентность к метронидазолу и рассматривается как маркер рецидивирующих процессов. Также характерным было обнаружение клинически значимых количеств *Ureaplasma spp.* и крайне низкое количество лактобактерий.

Связь между ВПЧ и дисбиозом была показана в исследованиях многих авторов [4, 5, 11–13]. Подчеркивается, что состояние биоценоза влагалища при наличии ВПЧ характеризуется уменьшением численности *Lactobacillus spp.* и повышенным содержанием анаэробов по сравнению с отсутствием ВПЧ [11], что совпадает с полученными в настоящем исследовании результатами. И наоборот, женщины с микробиотой, в которых доминирует *Lactobacillus spp.*, реже имеют ВПЧ-инфекцию по сравнению с женщинами с более разнообразной микробиотой, состоящей из смесей анаэробов, включая виды родов *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella spp.* [12]. Расчет отношения шансов (ОШ), выполненный в мета-анализе (12 исследований; 6372 женщин) показал положительную связь между БВ и ВПЧ-инфекцией (ОШ=1,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,84) [4]. Хотя механизмы этих ассоциаций не полностью поняты, предполагается, что задействованы вагинальные сообщества бактериальных комменсалов и адаптивные/врожденные иммунные системы хозяина [11, 13].

Мы выявили, что для БВ в сочетании с АВ у беременных характерно отсутствие базальных и парабазальных клеток в вагинальных мазках, что является типичным признаком АВ у небеременных. На эту же особенность обращают внимание G.G. Donders с соавт. и объясняют это высоким содержанием эстрогенов у беременных женщин [14].

В литературе также отмечают потенциальные механизмы участия вагинальной микробиоты в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (LSIL и HSIL) и рака шейки матки [15]. В настоящем исследовании цервикальные интраэпителиальные изменения были обнаружены у каждой четвертой пациентки, при этом ASC-US встречалась с частотой 12,6%, LSIL – 11,8%, HSIL – 0,8%. Для сравнения: из 11 906 беременных женщин с ВПЧ, но без указания на наличие сопутствующих инфекций были обнаружены изменения ASC-US у 9,5%, LSIL – у 1,9% и HSIL – у 0,6% [13]. Установлено, что для пациенток с доброкачественными изменениями эпителия шейки матки характерна исходно высокая частота сопутствующих нарушений биоценоза влагалища, в том числе БВ (44,6%) и вагинита (26,8%) [16]. В настоящем исследовании частота LSIL была выше в 6 раз по сравнению с исследованием P. Mongelos с соавт. [16]. Это указывает на возможное влияние условно-патогенной микрофлоры влагалища на персистенцию ВПЧ в клетках эпителия шейки матки и развитие интраэпителиальных неоплазий низкой степени риска.

Ранее мы показали, что устранение дисбиоза влагалища и восстановление нормальной микрофлоры способствует исчезновению воспалительной реакции шейки матки и редукции ASC-US у 100% пациенток, однако частота интраэпителиальных поражений шейки матки, вызванных персистенцией ВПЧ (LSIL и HSIL), не изменяется под влиянием терапии дисбиоза [17].

## Заключение

Таким образом, у ВПЧ-положительных беременных женщин имеет место высокая частота дисбиоза влагалища (38,7%), который характеризуется у большинства из них рецидивирующим течением (48,1%).

У 34,6% беременных женщин с ВПЧ дисбиоз имеет бессимптомное течение. При рецидивах дисбиоза во II и III триместрах средние значения рН составляют  $4,53 \pm 1,62$ , наблюдается преимущественно смешанное инфицирование условно-патогенными микроорганизмами в различных сочетаниях (65,4%), с преобладанием анаэробно-аэробных (44,1%). При наличии аэробных микроорганизмов характерно отсутствие базальных и парабазальных клеток. Цервикальные интраэпителиальные изменения имеют место у каждой четвертой пациентки преимущественно низкого риска.

## Литература/References

1. Domža G., Gudlevičienė Z., Didžiapetrienė J., Valuckas K.P., Kazbarienė B., Drašutienė G. Human papillomavirus infection in - pregnant women. Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 284(5): 1105-12.
2. Salcedo M.M., Damin A.P., Agnes G., Pessini S.A., Beitone P.E., Alexandre C.O. et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292(6): 1273-8.
3. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 151-8. [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the female genital organs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; (6): 151-8. (in Russian)] <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.151-8>
4. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Bosire C., De Sutter P., Temmerman M., Broeck D.V. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 10.
5. Rodriguez-Cerdeira C., Sanchez-Blanco E., Alba A. Evaluation of association between vaginal infections and high-risk human papillomavirus types in female sex workers in Spain. ISRN Obstet. Gynecol. 2012; 2012: 240190.
6. Vieira-Baptista P., Lima-Silva J., Pinto C., Saldanha C., Beires J., Martinez-de-Oliveira J., Donders G. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016; 35(4): 657-64.
7. Kone E.S., Balili A.D., Papparisto P.D., Ceka X.R., Petrela E.D. Vaginal infections of Albanian women Infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by Pap test. J. Cytol. 2017; 34: 16-21.
8. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. Медицинский совет. 2014; 17: 128-32. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. New ideas about the microbial biosocial and treatment options. Meditsinskiy sovet/Medical advice. 2014; 17: 128-32. (in Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133

9. *Badshaw C.S., Brotman R.M.* Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 292.
10. *Станкевич Л.И., Бебнева Т.Н., Мухотина А.Г., Галкина И.С.* Вагинальные инфекции в диалоге врача-клинициста и врача КДЛ: от взаимных претензий к эффективной диагностике. *Поликлиника.* 2015; 4(1): 66-70. [Stankevich L.I., Bebneva T.N., Mukhotina A.G., Galkina I.S. Vaginal infections in the dialogue between the clinician and the doctor of the CDL: from mutual claims to effective diagnosis. *Poliklinika/Polyclinic.* 2015; 4(1): 66-70. (in Russian)]
11. *Dareng E.O., Ma B., Famooto A.O., Akarolo-Anthony S.N., Offiong R.A., Olaniyan O.* et al. Prevalent high-risk HPV infection and vaginal microbiota in Nigerian women. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(1): 123-37.
12. *Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., Tracy J.K., Zenilman J.M., Ravel J., Gravitt P.E.* Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(11): 1723-33.
13. *Shannon B., Yi T.J., Perusini S., Gajer P., Ma B., Humphrys M.S.* et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(5): 1310-9.
14. *Donders G., Bellen G., Rezeberga D.* Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG.* 2011; 118(10): 1163-70.
15. *Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett P.R., Kyrgiou M.* The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016; 4(1): 58.
16. *Mongelos P., Mendoza L.P., Rodriguez-Riveros I., Castro A., Gimenez G., Araujo P.* et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 39: 44-9.
17. *Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б.* Коррекция рецидивирующих нарушений биocenоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 6(3): 38-46. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Correction of recurrent vaginal biocenosis disorders in pregnant women infected with human papillomavirus. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training/Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2018; 6(3): 39-46. (in Russian)]

Поступила 08.06.2018

Принята в печать 22.06.2018

Received 08.06.2018

Accepted 22.06.2018

**Сведения об авторах:**

*Бибнева Тамара Николаевна*, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки; врач ФГБУ НМИЦЭ Минздрава России. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, кор. 3. Телефон: 8 (916) 518-19-64. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

*Дикке Галина Борисовна*, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева.

Адрес: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М. Телефон: 8 (812) 334-76-50. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

**About the authors:**

*Bebneva, Tamara N.*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training for Medical Professionals, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 21, bld. 3. Tel.: +79165181964. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

*Dikke, Galina B.*, doctor of medical sciences, associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education.

190013, Russia, St. Petersburg, Moscow Ave, 22, letter M. Tel.: +78123347650. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

# О чем говорят мужчины?



# О чем мечтают женщины?



Любовь – это энергия жизни. Роберт Браунинг

## Инновационные разработки для клинической практики

### Андрофлор®

количественный ПЦР-анализ  
репродуктивно значимых инфекций

### Генетические исследования

выявление наследственных факторов  
нарушения репродукции

### Фемофлор®

диагностикум микрофлоры,  
победитель премий «Призвание» и Prix Galien Russia

### ИммуноКвантэкс®

оценка локального воспаления

### Квант

количественный тест на 21 тип ВПЧ

### Пол плода/Резус-фактор плода

неинвазивное определение по крови матери

**25** лет  
ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

[www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru)  
[mail@dna-technology.ru](mailto:mail@dna-technology.ru)  
8 (495) 640-17-71, 8 (800) 200-75-15

© Коллектив авторов, 2018

З.С. ХОДЖАЕВА, И.В. ТИМОШИНА, Е.И. ДЕГТЯРЕВА,  
Н.В. СНЕТКОВА, А.А. ПОТАПОВА**ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ЧРЕЗМЕРНОЙ ГЕСТАЦИОННОЙ ПРИБАВКИ  
МАССЫ ТЕЛА НА ИСХОДЫ РОДОВ**ФГБУ Научный исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Актуальность.** Нарушения жирового обмена у женщин репродуктивного возраста приобретают характер пандемии и являются одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

**Цель исследования.** Изучить влияние ожирения и чрезмерной гестационной прибавки массы тела на исходы родов.

**Материал и методы.** Обследованы и родоразрешены 179 беременных, распределенных на 4 группы и подгруппы в зависимости от исходной массы тела и нормальной/чрезмерной гестационной прибавки массы тела. Полученные данные были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ IBM SPSS Statistics 22

**Результаты.** Выявлена наиболее уязвимая группа пациентов с преморбидным ожирением (III группа) с точки зрения интранатальных и неонатальных осложнений. В той же группе отмечались наибольшая частота осложнений при родах, родовая травма, что требует пересмотра акушерской тактики в пользу более активного ведения родового процесса.

**Заключение.** Полученные результаты требуют разработки дифференцированных подходов к управлению родами в зависимости от степени ожирения и гестационной прибавки массы тела, что улучшит качество акушерской помощи, акушерские и перинатальные показатели.

**Ключевые слова:** ожирение, гестационная прибавка массы тела, слабость родовой деятельности, родовой травматизм, родовая травма.

**Вклад авторов.** Ходжаева З.С., Тимошина И.В., Дегтярева Е.И., Снеткова Н.В., Потапова А.А.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ходжаева З.С., Тимошина И.В., Дегтярева Е.И., Снеткова Н.В., Потапова А.А. Влияние ожирения и чрезмерной гестационной прибавки массы тела на исходы родов. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 62-66.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.62-66>

Z.S. KHODZHAIEVA, I.V. TMOSHINA, E.I. DEGTYAREVA,  
N.V. SNETKOVA, A.A. POTAPOVA**IMPACT OF OBESITY AND EXCESSIVE GESTATIONAL WEIGHT GAIN  
ON BIRTH OUTCOMES**National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry  
of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

**Background.** Fat metabolism disorders in reproductive-aged women are becoming a pandemic and are one of the most important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. In addition, clarifying the contribution of gestational weight gain to birth outcomes will also promote the optimization of obstetric tactics.

**Material and methods.** A total of 179 pregnant women were examined and delivered, divided into 4 groups and subgroups according to initial body weight and normal/excessive gestational weight gain. The data obtained were entered into the Microsoft Excel database. The results were statistically processed using the IBM SPSS Statistics 22 software package.

**Results.** The most vulnerable group of patients with premorbid obesity (group III) was identified in terms of intranatal and neonatal complications. The same group was noted to have the highest incidence of delivery complications and birth trauma, which requires that the obstetric tactics should be revised to more actively manage the labor process.

**Conclusion.** The findings require the elaboration of differentiated approaches to managing childbirth depending on the degree of obesity and gestational weight gain, which will improve obstetric care quality and obstetric and perinatal indicators.

**Keywords:** *obesity, gestational weight gain, uterine inertia, birth traumatism, birth trauma.*

**Authors' contributions.** Khodzhaeva Z.S., Tmoshina I.V., Degtyareva E.I., Snetkova N.V., Potapova A.A.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

*For citations: Khodzhaeva Z.S., Tmoshina I.V., Degtyareva E.I., Snetkova N.V., Potapova A.A. Impact of obesity and excessive gestational weight gain on birth outcomes. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 62-6. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.62-66>*

Нарушения жирового обмена у женщин репродуктивного возраста приобретают характер пандемии, служат одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, и поэтому являются актуальной проблемой современного акушерства, требующей переоценки существующих традиционных врачебных подходов [1, 2]. Роль гестационной прибавки массы тела у женщин в зависимости от исходной массы тела в развитии осложнений беременности, родов и послеродового периода нуждается в детальном исследовании [1, 3–6].

Целью настоящего исследования является изучение влияния ожирения и чрезмерной гестационной прибавки массы тела на исходы родов.

### Материал и методы исследования

В ходе исследования были обследованы и родоразрешены 179 беременных. Основную группу составили 133 беременные, индекс массы тела (ИМТ) которых к моменту наступления беременности составлял 25 кг/м<sup>2</sup> и более. 46 беременных с исходно нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) составили группу сравнения. Беременные основной группы были разделены на 4 группы согласно ИМТ: в I группу вошли 54 женщины с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>), во II группу – 42 пациентки с ожирением I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>), в III группу – 26 беременных с ожирением II степени (ИМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>), в IV группу – 11 женщин с ожирением III степени (ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и более).

Критериями включения в исследование были исходные избыточная масса тела или ожирение I–III степени для основной группы, нормальный ИМТ для группы сравнения, доношенная беременность (срок беременности 37–41 неделя), возраст

20–40 лет, информированное согласие на участие в исследовании, разрешение локального этического комитета.

Критериями исключения из исследования были: эндокринные заболевания, в том числе сахарный диабет, тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, наступление беременности в результате ЭКО.

В исследовании применялись анамнестический, антропометрический, акушерские и лабораторные методы обследования.

С целью изучения влияния прибавки массы тела на исходы родов все беременные внутри своих групп были разделены на две подгруппы: с нормальной прибавкой массы тела (НПМТ) и чрезмерной прибавкой массы тела (ЧПМТ) (табл. 1).

Полученные данные были внесены в базу данных Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ IBM SPSS Statistics 22.

### Результаты исследования

Количество первобеременных было наибольшим в I группе ( $n=22$ ; 40,7%), а повторнобеременные преобладали в группе сравнения ( $n=35$ ; 76,1%), II группе ( $n=33$ ; 76,7%) и IV группе ( $n=8$ ; 72,7%). В то же время различия не были статистически значимыми. Наибольшее количество первородящих было в группе сравнения (65,2%), I (64,8%) и IV группе (63,6%). Наибольшее количество повторных родов приходилось на пациенток II группы – 25 (58,1%). Различия были статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Анализ исхода предыдущих беременностей выявил наибольшую частоту абортос ( $n=6$ ) среди женщин IV группы (54,5%); причем в 27,3% случаев прерывание предыдущей беременности было проведено в сроках 16–20 недель в связи с множе-

**Таблица 1. Распределение обследованных женщин в зависимости от гестационной прибавки массы тела**

Основная группа ( $n=133$ )								Группа сравнения ИМТ 18,5–24,9 кг/см <sup>2</sup> ( $n=46$ )	
I группа ИМТ 25,0–29,9 кг/см <sup>2</sup> $n=54$		II группа ИМТ 30,0–34,9 кг/см <sup>2</sup> $n=42$		III группа ИМТ 35,0–39,9 кг/см <sup>2</sup> $n=26$		IV группа ИМТ 18,5–24,9 кг/см <sup>2</sup> $n=11$		a	b
a	b	a	b	a	b	a	b		
НПМТ	ЧПМТ	НПМТ	ЧПМТ	НПМТ	ЧПМТ	НПМТ	ЧПМТ	НПМТ	ЧПМТ
$n=21$	$n=33$	$n=12$	$n=30$	$n=11$	$n=15$	$n=7$	$n=4$	$n=27$	$n=19$

ственными пороками развития у плода. У одной пациентки данной группы акушерский анамнез былотягощен антенатальной гибелью плода в сроке 34 недели беременности. Различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе равнялось 4 (8,6%) в группе сравнения, а в I, II, III и IV группах составило 5 (9,3%), 10 (23,3%), 4 (16%) и 1 (9,1%) соответственно. Как видно, наибольшая частота самопроизвольных выкидышей отмечалась во II группе, среди пациенток с ожирением I степени ( $p < 0,05$ ).

Неразвивающаяся беременность в анамнезе имела место у 3 пациенток группы сравнения (6,5%), тогда как в группах с нарушением жирового обмена I, II, III и IV она отмечалась у 9 (16,7%), 6 (14,); 4 (16%) и 2 (18,2%) соответственно и статистически не различалась.

Принимая во внимание важную прогностическую роль исходного состояния шейки матки на течение и исход родов, нами была проведена оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп. Так, зрелая шейка матки статистически значимо чаще имела место у беременных всех групп с НПМТ и лишь в 5–7% отмечалась в I и II группах с ЧПМТ. Незрелая шейка матки имела место у подавляющего большинства беременных с ЧПМТ во всех группах пациенток с нарушением жирового обмена ( $P < 0,01$ ) (табл. 2).

Как видно из приведенной табл. 2, незрелая шейка матки отмечалась лишь у одной пациентки из группы сравнения с НПМТ – 3,8%, тогда как в группе IVb у всех беременных шейка матки была оценена как незрелая. При сравнении подгрупп каждой группы с НПМТ и ЧПМТ за время беременности были отмечены значимые внутригрупповые различия: в подгруппах b отмечалось статистически значимо меньшее количество пациенток со «зрелыми» родовыми путями, превалировали беременные с «незрелыми» и «недостаточно зрелыми» родовыми путями ( $p < 0,05$ ).

Частота родовозбуждения была значимо выше во всех подгруппах с ЧПМТ и составила в подгруппах сравнения: 3,7% при НПМТ и 15,8% при ЧПМТ, в I группе – 4,8 и 21,2%; в II группе – 8,3 и 26,6%, в III группе – 9,1 и 33,3%; в IV группе – 14,3 и 25%

соответственно. Наиболее высокой частота родовозбуждения была в III группе с ожирением II ст. с ЧПМТ и равнялась 33,3% ( $p < 0,05$ ).

Слабость родовой деятельности (СРД) имела место во всех подгруппах с ЧПМТ кроме III группы: в группе сравнения – 3% при НПМТ и 26% при ЧПМТ, в I группе – 3 и 14%, во II группе – 3 и 18%, в IV группе – 14 и 25% соответственно ( $P < 0,05$ ). Примечательно, что в III группе частота СРД не зависела от гестационной прибавки массы тела (18 и 21% соответственно) и развивалась при открытии шейки матки до 5 см. Кроме того, при ЧПМТ в III и IV группах СРД развивалась на фоне эпидуральной анальгезии и не поддавалась медикаментозной коррекции (26,7 и 25% соответственно). При открытии шейки матки более 5 см СРД чаще возникала также при ЧПМТ в группе сравнения, I и II группах.

Все случаи СРД в III и IV группах возникали до открытия 4 см. При анализе особенностей возникновения «поздней» СРД обращало на себя внимание, что наиболее часто (в 16% случаев) она возникала в подгруппе с ЧПМТ группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ показал, что между недостаточной зрелостью родовых путей и ранним возникновением СРД имеется прямая сильная связь ( $p < 0,05$ ).

Частота родов через естественные родовые пути для подгрупп с НПМТ группы сравнения и I группы составила 92,6 и 71,4% соответственно. В подгруппах с ЧПМТ тех же групп частота самопроизвольных родов была статистически значимо ниже: 52,6 и 51,5% соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Экстренное кесарево сечение было преобладающим методом родоразрешения при ЧПМТ. Так, частота экстренного кесарева сечения в пределах этой группы была в 10 раз выше и составила 36,8% среди пациенток с ЧПМТ по сравнению с роженицами с НПМТ (3,7%,  $p < 0,01$ ). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении пациенток с избыточной массой тела (I группа). Частота экстренного кесарева сечения у женщин с ЧПМТ этой группы была в 2 раза больше по сравнению с подгруппой с НПМТ (18,2 и 9,5% соответственно,  $p < 0,05$ ); во II группе с ожирением I степени показатели равнялись 33 и 50% соответственно ( $p < 0,05$ ). Лишь в III группе с ожирением II степени частота экстренного кеса-

Таблица 2. Оценка зрелости шейки матки по шкале Bishop

Зрелость ш/матки (баллы)	Группы										P
	Сравн. а n=27	Сравн. б n=19	Ia n=21	Ib n=33	IIa n=12	IIb n=30	IIIa n=11	IIIb n=15	IVa n=7	IVb n=4	
	1 абс. %	2 абс. %	3 абс. %	4 абс. %	5 абс. %	6 абс. %	7 абс. %	8 абс. %	9 абс. %	10 абс. %	
Незрелая 0–5	1 (3,8)	11 (68,8)	5 (29,4)	13 (56,5)	2 (20)	5 (33,3)	4 (57,1)	7 (70)	3 (75)	2 (100)	1–2,4; 3–6; 4–7,8; 6–8 < 0,05
Недостаточно зрелая 6–7	11 (42,3)	5 (31,3)	3 (17,6)	9 (39,1)	3 (30)	9 (60)	2 (28,6)	3 (30)	1 (25)	–	
Зрелая 8–13	14 (53,8)	–	9 (52,9)	1 (4,3)	5 (50)	1 (6,7)	1 (14,3)	–	–	–	

рева сечения не зависела от гестационной прибавки массы тела и составила 45 и 47% соответственно. В IV группе все случаи абдоминального родоразрешения были проведены в плановом порядке.

Клинически узкий таз во всех группах осложнял родовой процесс только при ЧПМТ с частотой 16% даже в группе сравнения и достигал максимального значения 28,6% в подгруппе IVa.

При внутригрупповом анализе массы тела новорожденных в подгруппах основных групп отмечались значимые различия: дети в подгруппах всех групп с нарушением жирового обмена и ЧПМТ за время беременности были значимо крупнее, чем в подгруппах тех же групп с НПМТ: группа Ia – 3327,7±382,5 г, Ib – 3634,2±470,3 г ( $p<0,05$ ); в группе IIa – 3390,5±417,8 г, в группе IIb – 3582,5±414,9 г ( $p<0,05$ ); в группе IIIa – 3391,9±487,9 г, IIIb – 3670,4±664,3 г ( $p<0,05$ ); в группе IVa – 3644,3±478,6 г, IVb – 3906,3±290,7 г ( $p<0,05$ ).

При анализе ростовых показателей новорожденных были выявлены значимые различия между подгруппой IVb, в которой длина новорожденных была наибольшей – 53,3±1,7 см, и подгруппами сравнения а и b, Ia и IIa, которые статистически значимо отличались от нее по этому параметру ( $p<0,05$ ).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте статистически значимо различалась между подгруппами группы сравнения: а (8,9±0,3 балла) и b (8,1±1,6 балла),  $p<0,01$ . Таким образом, наиболее значимо на состоянии новорожденного сказывается ЧПМТ за беременность именно у пациенток с исходно нормальной массой тела.

Родовой травматизм не отмечался в подгруппах сравнения а, Ia, IIa; наибольшей была его частота в подгруппе IVa – 28,6% ( $p<0,01$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе сравнения, I и II группах родовые травмы отмечались только у новорожденных подгрупп с ЧПМТ за время беременности, а в III и IV группах родовой травматизм не коррелировал с прибавкой массы роженицы: в группе сравнения b – 5,3%, в группе Ib – 6%, IIb – 3,3%, IIIa – 9,1%, IIIb – 6,7%,  $p<0,05$ .

При анализе структуры родовых травм было отмечено, что наиболее частой травмой была кефалоге-

матома; она была диагностирована у детей родильниц групп сравнения, I, III и IV. Перелом ключицы был отмечен в двух случаях в I и II группах. Кроме того, в III группе было зафиксировано кровоизлияние в надпочечники (один случай), а в IV группе – травма плечевого сплетения, повлекшая паралич Эрба (один случай).

Неосложненное течение послеродового периода имело место у 70,7% пациенток подгруппы сравнения «а» и у 68,4% пациенток подгруппы сравнения «в»; в 42,9% случаев в подгруппе Ia и в 72,7% – в подгруппе Ib, в 58,3% – в подгруппе IIa и в 76,7% – в подгруппе IIb, в 36,4% – в подгруппе IIIa и в 40% – в подгруппе IIIb, в 28,6% в подгруппе IVa и в 50% – в подгруппе IVb. Различие в подгруппах было статистически значимым ( $p<0,05$ ).

Анализ лактационной функции показал зависимость ее нормального становления от прибавки массы тела. Нормальное становление лактации статистически значимо чаще отмечалось у родильниц с НПМТ в I группах: а – 76,2%, в – 60,6% и II: а – 66,7%, в – 50% ( $p<0,05$ ).

Лохиометра осложнила течение послеродового периода во всех подгруппах, за исключением подгрупп сравнения «а» и IIa. Статистически значимо чаще она возникала в подгруппе с ЧПМТ IV группы – 25%.

Субинволюция матки была отмечена в подгруппе Ib (3%), IIb (3,3%), IIIa (9,1%), IIIb (6,7%), IVa (14,3%), IVb (25%). Данное осложнение встречалось только в подгруппах с ЧПМТ за время беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением I степени, а у пациенток с ожирением II и III степени не было выявлено зависимости от прибавки массы тела ( $p<0,05$ ).

Эндометрит не был отмечен у пациенток подгрупп сравнения, Ia и IIa. Частота его составила: в подгруппе Ib – 3%, IIb – 6,6%, IIIa – 9,1%, IIIb – 13,4%, IVa – 14,3%, IVb – 25%. Как видно из приведенных данных, частота эндометрита имеет тенденцию к повышению с увеличением исходной массы тела и ЧПМТ, что особенно демонстративным оказалось для IV группы.

Кроме того, значимое влияние ЧПМТ отмечается на возникновение лохиометры, эндометрита

Таблица 3. Особенности родоразрешения у обследованных женщин

Вид родоразрешения	Группы										P
	сравн. а n=27	сравн. b n=19	Ia n=21	Ib n=33	IIa n=12	IIb n=3	IIIa n=11	IIIb n=15	IVa n=7	IVb n=4	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Самопроизвольные роды	25 (92,6)	10 (52,6)	15 (71,4)	17 (51,5)	6 (50)	11 (36,7)	2 (18,2)	3 (20)	3 (42,9)	2 (50)	1-2<0,05 1-4<0,05 3-6<0,05 4-7<0,05
Кесарево сечение	2 (7,4)	9 (47,4)	6 (28,6)	16 (48,5)	6 (50)	19 (63,3)	9 (81,8)	12 (80)	4 (57,1)	2 (50)	4-8<0,05 6-8<0,05 1-6<0,01
Плановое кесарево сечение	1 (3,7)	2 (10,5)	4 (19)	10 (30,3)	2 (16,7)	15 (40)	4 (36,4)	5 (33,3)	2 (8,6)	1 (25)	1-7<0,01 1-8<0,01
Экстренное кесарево сечение	1 (3,7)	7 (36,8)	2 (9,5)	6 (18,2)	2 (16,7)	6 (20)	5 (45,5)	7 (46,7)	2 (28,6)	1 (25)	3-7<0,01 3-8<0,01



и субинволюции матки в группах сравнения и I группе; данное осложнение возникало только в группах с ЧПМТ ( $p < 0,05$ ); но в группах с исходным ожирением (II, III, IV) не было выявлено значимого влияния прибавки массы тела на частоту возникновения этих осложнений.

### Заключение

Гестационная ЧПМТ влияет на все этапы родового процесса, даже при исходно нормальной массе тела, начиная с незрелости родовых путей к концу доношенного срока беременности, недостаточной эффективности родовозбуждения, что явилось триггером в развитии «ранней» первичной СРД, наиболее часто имевшей место в группах с ожирением II и III степеней. Так, в подгруппах с ЧПМТ всех групп в большинстве случаев отмечались «незрелые» и «недостаточно зрелые» родовые пути,  $p < 0,05$ . Кроме того, среди пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения показатель неготовности родовых путей был значимо выше во всех подгруппах. Результаты нашего исследования выявили наиболее уязвимую в плане интранатальных осложнений группу пациенток с преморбидным ожирением (III группа). В этой же группе отмечалась наибольшая частота осложнений в родах, родового травматизма, что требует пересмотра акушерской тактики в пользу более активного ведения родового процесса. Полученные результаты требуют разработки дифференцированных подходов к ведению родов в зависимости как

от степени нарушения жирового обмена, так и характера гестационной прибавки массы тела, что позволит повысить качество акушерской помощи и улучшить акушерские и перинатальные показатели.

### Литература/References

1. Fuchs F, Senat M.V., Rey E., Balayla J., Chaillet N., Bouyer J., Audibert F. Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10859.
2. Vinturache A., McKeating A., Daly N., Sheehan S., Turner M. Maternal body mass index and the prevalence of spontaneous and elective preterm deliveries in an Irish obstetric population: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017; 7(10): e015258.
3. Mitchell A.M., Porter K., Christian L.M. Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychol.* 2018; 37(2): 114-24.
4. Nagl M., Steinig J., Klinitzke G., Stepan H., Kersting A. Childhood maltreatment and pre-pregnancy obesity: a comparison of obese, overweight, and normal weight pregnant women. *Arch. Womens Ment. Health.* 2016; 19(2): 355-65.
5. Cosson E., Cussac-Pillegand C., Benbara A., Pharisien I., Nguyen M.T., Chiheb S. et al. Pregnancy adverse outcomes related to pregravid body mass index and gestational weight gain, according to the presence or not of gestational diabetes mellitus: A retrospective observational study. *Diabetes Metab.* 2016; 42(1): 38-46.
6. Barquiel B., Herranz L., Meneses D., Moreno Ó., Hillman N., Burgos M.Á., Bartha J.L. Optimal gestational weight gain for women with gestational diabetes and morbid obesity. *Matern. Child Health J.* 2018; 22(9): 1297-305.

Поступила 05.03.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 05.03.2018

Accepted 20.04.2018

#### Сведения об авторах:

Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, зав. 1-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: zkhodjaeva@mail.ru

Тимошина Ирина Владимировна, к.м.н., научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i\_timoshina@oparina4.ru

Дегтярева Елена Ивановна, к.м.н., научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_degtyareva@oparina4.ru

Снеткова Нина, аспирант 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n\_snetkova@oparina4.ru

Потапова Алена Андреевна, клинический ординатор ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (960) 574-66-44. E-mail: Alyona.5\_5\_4\_Zd@mail.ru

#### About the authors:

Khodzhaeva, Zulfya S., M.D., Ph.D., Professor, Head of High Risk Pregnancy Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: zkhodzhaeva@mail.ru

Timoshina, Irina V., Ph.D., Researcher of High Risk Pregnancy Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: i\_timoshina@oparina4.ru

Degtyareva, Elena I., Ph.D., Researcher of High Risk Pregnancy Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: e\_degtyareva@oparina4.ru

Snetkova, Nina K., the postgraduate student of High Risk Pregnancy Department, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: n\_snetkova@oparina4.ru

Potapova, Alyona A., clinical resident, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: Alyona.5\_5\_4\_Zd@mail.ru 8 960 574 66 44

30 ноября,  
1,2 декабря 2018



# СЫГРАННЫЙ ОРКЕСТР СПЕЦИАЛИСТОВ – ГАРМОНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

## КОНГРЕСС «PRO9» КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ 2018



Национальный Медицинский исследовательский центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

### Организаторы

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова».
- Российское общество акушеров-гинекологов.
- Лига Акушеров России.

### Формат участия

Пленарное заседание, дискуссионные панели, экспертные диалоги. В рамках конгресса пройдет специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

### Основные тематики

- Актуальные вопросы акушерско-гинекологической службы.
- Маммология в репродукции.
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии.
- Московская педиатрия – вчера, сегодня, завтра.
- Приоритет – здоровье детей.
- ЭКО. Проблема XXI века.
- Анестезия и реанимация в неонатологии.
- Пластическая хирургия и эстетическая косметология на стыке специальностей.
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии.
- Онкогинекология – особенности современной диагностики и терапии.

Конгресс-оператор



+7 (495) 419-08-68  
info@kstinterforum.ru

PRO9.RU

© Коллектив авторов, 2018

С.Д. ЯВОРСКАЯ, И.А. ПЛОТНИКОВ, А.В. БОНДАРЕНКО, А.О. ОЛИМОВА, И.В. ПЛОТНИКОВА

## ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКИХ РАЗРЫВОВ ЛОБКОВОГО СИМФИЗА И ДИСФУНКЦИИ ЛОННОГО СОЧЛЕНЕНИЯ

ФГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

**Цель исследования.** Провести анализ клинических случаев дисфункции лонного сочленения (ДЛС) и его травматических разрывов с определением тактики лечения.

**Материал и методы.** В КГБУЗ Родильный дом № 2 с 2011 по 2016 г. ДЛС отмечалась у 123 женщин, что составило 0,5% всех родов в лечебном учреждении (22 691) за указанный период. Для диагностики ДЛС кроме оценки болевого синдрома по аналоговой шкале и клинических данных использовали ультразвуковое исследование лонного сочленения. При подозрении на травматический разрыв лонного симфиза в родах выполняли рентгенографию таза.

**Результаты.** Частота ДЛС у рожениц за 6 лет в среднем составила 0,5%. У 12 пациенток с I степенью диастаза лонных ветвей в родах наступил разрыв лобкового симфиза. Величина диастаза между ветвями лонных костей, измеренная в процессе однократного исследования, не всегда соответствовала выраженности болевого синдрома при ДЛС.

**Заключение.** Применение консервативных методов лечения при разрывах лонного сочленения позволяет восстановить целостность тазового кольца с хорошим функциональным результатом.

**Ключевые слова:** лобковый симфиз, акушерский разрыв, консервативное лечение.

**Вклад авторов.** Яворская С.Д., Плотников И.А., Бондаренко А.В., Олимова А.О., Плотникова И.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яворская С.Д., Плотников И.А., Бондаренко А.В., Олимова А.О., Плотникова И.В. Лечение акушерских разрывов лобкового симфиза и дисфункции лонного сочленения. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 68-72.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.68-72>

S.D. YAVORSKAYA, I.A. PLOTNIKOV, A.V. BONDARENKO, A.O. OLIMOVA, I.V. PLOTNIKOVA

## TREATMENT OF OBSTETRIC RUPTURES OF PUBIC SYMPHYSIS AND DYSFUNCTIONS OF THE PUBIC ARTICULATION

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

**Objective.** To conduct an analysis of clinical cases of dysfunction of the pannus joint and its traumatic ruptures with the definition of treatment tactics.

**Materials and methods.** In KGBU, Maternity Hospital No. 2 between 2011 and 2016, DLD was registered in 123 women, which was 0.5% of all deliveries at the medical facility (22691) for the indicated period. For the diagnosis of DLS, in addition to assessing the pain syndrome on an analog scale and clinical data, ultrasound examination of the pinnate joint (ultrasound) was used. When suspicion of a traumatic rupture of the symphysis of the symphysis in labor, pelvic radiography was performed.

**Results.** The frequency of DLS in parturient women for 6 years averaged 0.5%. In 12 patients with I diastasis of the lobed branches, a pubic symphysis ruptured during childbirth. The magnitude of diastase between the branches of the bones, measured during a single study, did not always correspond to the severity of the pain syndrome in DLS.

**Conclusion.** The use of conservative treatments for rupture of the pubic joint allows restoring the integrity of the pelvic ring with a good functional result.

**Key words:** pubic symphysis, obstetric rupture, conservative treatment.

**Authors' contributions.** Yavorskaya S.D., Plotnikov I.A., Bondarenko A.V., Olimova A.O., Plotnikova I.V.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

For citations: Yavorskaya S.D., Plotnikov I.A., Bondarenko A.V., Olimova A.O., Plotnikova I.V. Treatment of obstetric ruptures of pubic symphysis and dysfunctions of the pubic articulation. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 68-72. (in Russian)  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.68-72>

Со времен Гиппократов известно, что во время беременности происходит умеренное размягчение сочленений таза и растяжение лонного симфиза, что способствует благоприятному прохождению плода через родовые пути. Иногда эти процессы выходят за рамки физиологических границ и сопровождаются выраженным болевым синдромом, нарушением походки, дискомфортом и даже разрывами сочленений во время родового акта. В отечественной литературе данное состояние именуется симфизитом или симфизопатией, при этом четких критериев разделения этих понятий нет [1]. За рубежом это патологическое состояние именуется «symphysis pubis dysfunction» (SPD) – дисфункция лонного сочленения (ДЛС) [2–5].

ДЛС в период беременности отмечается у 0,12–56% женщин [6–8]. Такие значительные колебания частоты встречаемости можно объяснить отсутствием единой дефиниции данного патологического состояния и недостаточным вниманием к указанной проблеме. В доступной литературе нам не удалось обнаружить объективных критериев показаний для кесарева сечения при ДЛС, а также тактики ведения пациенток с травматическим разрывом лобкового симфиза после родов.

Цель исследования: провести анализ клинических случаев ДЛС и его травматических разрывов с определением тактики лечения.

## Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное, открытое, моноцентровое исследование, в которое были включены 123 беременные женщины, у которых накануне родов установлен ДЛС. Все беременные родоразрешены в период 2011–2016 гг. в родильном доме второго уровня (КГБУЗ Родильный дом № 2, г. Барнаул – клиническая база кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского медицинского университета). Возраст пациенток колебался от 18 до 42 лет, медиана – 26 лет, интерквартильный размах – от 19 до 37 лет.

Первородящие составили 43,9% ( $n=54$ ), повторнородящие 56,1% ( $n=69$ ), у трех из них в предыдущих родах уже был симфизит (4,3%). Антропометрические характеристики беременных: медиана роста 167 см, индекс Соловьева – 16 см, размеры большого таза у всех 123 пациенток были в пределах физиологических норм. Наиболее часто диагностируемой соматической патологией у них были различные варианты нейроциркуляторной дистонии (48,8%) и ожирение (26,8%). Осложнения беременности: артериальная гипертензия без протеинурии у каждой четвертой (19,5%), признаки плацентарной дисфункции по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерометрии в 17,9% случаев, истмико-цервикальная недостаточность и шов на шейке матки в 1,6% случаев.

ДЛС характеризовалась болями в области лонного симфиза, тянущими болями внизу живота, в крестцово-подвздошных сочленениях, чаще в одном, при изменении положения тела, жалобами на нарушение сна из-за болей. Во время ходьбы часто отме-

чалась переваливающаяся («утиная») походка. При пальпации определялась болезненность в области лона и крестцово-подвздошных сочленений, положительные симптомы Ларрея и Вернейля. Иногда в области симфиза пальпировалась щель.

Для диагностики ДЛС кроме оценки болевого синдрома по аналоговой шкале [9] и клинических данных использовали УЗИ лонного сочленения. При подозрении на травматический разрыв лонного симфиза в родах выполняли рентгенографию таза. Допустимой границей нормы считали ширину лонного сочленения при беременности и после родов не превышающую 10 мм [10].

## Результаты и обсуждение

За период 2011–2016 гг. в клиническом родильном доме произошло 22 691 роды, частота ДЛС у рожениц составила 0,5% (таблица). Обращает на себя внимание ежегодное увеличение частоты синдрома ДЛС в акушерской практике. На наш взгляд, это связано в большей степени с улучшением диагностики и настороженности врачей при осмотре поступающих женщин. Наиболее частым и, как правило, первым клиническим проявлением ДЛС была боль, на которую жаловались все беременные (100%), однако болевой синдром у них имел разную интенсивность. В 86 (70%) случаев боль была сильной и резко снижала качество жизни пациенток, остальные 37 (30%) пациенток предъявляли жалобы на умеренную боль и дискомфорт в области лонного сочленения. Наиболее часто боль возникала в период от 32 до 39 недель беременности. Боль постепенно усиливалась и имела прогрессирующий характер.

При осмотре беременных травматологом-ортопедом было установлено нарушение походки в 10,5% случаев, по типу «утиной» в 2,4% случаев. Болезненность при пальпации лона отмечала каждая третья беременная (32,5%), симптом «прилипшей пятки» был у 5 (4,1%), симптом «сжатия и растяжения тазового кольца» – у 20 беременных (16,2%).

Всем беременным было проведено УЗИ лонного сочленения. Следует заметить, что величина диастаза между ветвями лонных костей, измеренная в процессе однократного исследования, не всегда соответствовала выраженности болевого синдрома при ДЛС. Большинство авторов различают три степени расхождения лонных ветвей при ДЛС. К I степени относится расхождение от 5 до 10 мм, ко II – от 10 до 20 мм и к III – превышающее 20 мм. Физиологической является I степень при отсутствии болевого синдрома; II и III степень относятся к патологии [1, 2].

При наличии болевого синдрома диастаз между ветвями лонных костей менее 10 мм по данным УЗИ (I степень) отмечался у 46 (37,4%) пациенток с признаками ДЛС, от 11 до 20 мм (II степень) – у 77 (62,6%). Диастаза свыше 20 мм (III степень) до родов у женщин с клиникой ДЛС зарегистрировано не было.

Учитывая рекомендации национального руководства по акушерству [11], где одним из показаний к кесареву сечению является наличие выраженного болевого синдрома, все беременные с диастазом

между ветвями лонных костей более 10 мм (II степень) (62,6%) родоразрешены оперативно. Остальные 46 (37,4%) пациенток рожали через естественные родовые пути.

Дети всех 123 женщин родились с оценкой по шкале Апгар 8 баллов, средний вес при рождении составил 3648 г, средний рост 52 см. Дети весом более 4 кг составили 12%, все они были рождены оперативным путем. У одной беременной была двойня – родоразрешена оперативно.

У 12 пациенток, у которых роды велись через естественные родовые пути (26,1%), во втором периоде произошел разрыв лобкового симфиза. Все роженицы отмечали ощущение щелчка в области лона при прохождении плода по родовым путям. По данным УЗИ и на рентгенограммах определялось значительное увеличение лобкового диастаза. Во всех остальных случаях физиологические роды протекали без особенностей и спустя 3–5 дней явления ДЛС исчезали.

При разрывах лонного симфиза в родах все пациентки отмечали резкую боль в области лобкового сочленения, не могли поворачиваться в постели и оторвать пятку разогнутой ноги при попытке ее поднять. Степень расхождения лонного сочленения при его разрыве не всегда соотносилась с выраженностью клинических проявлений при беременности. Следует отметить, что до родов у 10 пациенток с травматическими разрывами лобкового симфиза отмечались незначительные боли в области лона, умеренный дискомфорт, в 2 других случаях пациентки отмечали значительные боли в области лонного сочленения, нарушение походки, но они отказались от предложенного кесарева сечения.

При лечении травматических разрывов лонного сочленения в родах использовали консервативные методы. Пациенткам назначали постельный режим в течение 3 недель, фиксацию таза ортезом, анальгетики, физиолечение, лечебную физкультуру. На 2-й неделе все женщины отмечали регресс болевого синдрома. На 4-й неделе осуществляли активную мобилизацию с постепенным выходом на полную нагрузку. Как правило, к 6-й неделе послеродового периода пациентки могли передвигаться без посторонних средств опоры, болевой синдром отсутствовал.

Приводим клиническое наблюдение. Пациентка Б., 28 лет, поступила в клинику с диагнозом: Беременность 39 недель 2 дня. Хроническая фетоплацентарная недостаточность, компенсированная. Нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу. Носитель гетерозиготного полиморфизма в гене PAI. При поступлении в стационар отмечала умеренные боли и дискомфорт в области лонного

сочленения. Антропометрические данные пациентки: рост – 165 см, вес – 78 кг, размеры таза – Ds.sp. – 25 см, Ds.cr. – 28,5 см, Ds.tr. – 31 см, Conjugata externa – 21 см, индекс Соловьева – 13,5 см. При УЗИ диастаз лонного сочленения не превышал 8 мм. В процессе самопроизвольных родов произошел разрыв лонного сочленения с расхождением ветвей лонных костей на расстояние более 28 мм (рис. 1). Следует отметить, что длительность родов составила 8 часов. Антропометрические данные плода: рост – 53 см, вес – 3672 г. В послеродовом периоде пациентке назначен постельный режим в течение 3 недель, анальгетики, тазовое кольцо фиксировано ортезом. На 4-й неделе после родов пациентка активизирована, через 5 недель походка восстановилась, болевой синдром исчез, необходимость в использовании ортеза отпала. При контрольном осмотре признаки нестабильности тазового кольца отсутствовали, на рентгенограмме диастаз между ветвями лонных костей менее 8 мм (рис. 2).

Как следует из приведенного клинического наблюдения, при ротационной нестабильности в одной из плоскостей, которая имеет место при разрывах лонного сочленения в родах, адекватным является консервативное лечение, позволяющее в короткие сроки без большого риска восстановить структуру и функцию тазового кольца.

Использование УЗИ для оценки степени расхождения ветвей лонных костей при ДЛС имеет большие преимущества перед другими методами объективного исследования. Однако однократное исследование лонного симфиза во время УЗИ не

Рис. 1. Рентгенограмма лонного сочленения пациентки Б. после родов



Таблица. Частота ДЛС у беременных

Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Итого
Количество родов	3274	4087	3602	3578	4113	4037	22691
Количество пациенток с ДЛС	10	8	5	18	38	44	123
% к родам	0,3	0,2	0,1	0,5	0,9	1,1	0,5

отражает полную картину патологического процесса. При ДЛС необходимо осматривать женщину и оценивать величину диастаза в третьем триместре беременности не реже чем один раз в три недели.

Приводим второе клиническое наблюдение. Пациентка Д., 25 лет, поступила в клинику с диагнозом: Беременность 39 недель и 5 дней. Отягощенный акушерский анамнез. Плацентарная дисфункция, компенсированная, без нарушения кровообращения. Умеренное многоводие. Гестационный пиелонефрит, ремиссия. Анемия легкой степени тяжести. Антропометрические данные пациентки: рост – 172 см, вес – 76 кг, размеры таза – Ds.sp. – 24,5 см, Ds.cr. – 28 см, Ds.tr. – 30 см, Conjugata externa – 20 см, индекс Соловьева – 14 см. В начале третьего триместра беременности у женщины появились боли в области лонного и левого крестцово-подвздошного сочленения, нарушение походки. В сроке 32 недели беременности консультирована травматологом-ортопедом, выполнено УЗИ лонного сочленения, величина диастаза не превышала 7 мм. В 36 недель болевой синдром стал более выраженным, повторно проведено УЗИ, величина диастаза составила 9 мм. За неделю до родов еще раз выполнено УЗИ лонного сочленения, диастаз между ветвями лонных костей составил 10 мм. От проведения операции кесарева сечения пациентка категорически отказалась. В родах произошел разрыв лонного сочленения с диастазом между лонными костями более 27 мм (рис. 3). Продолжительность родов 9 часов 35 мин. Антропометрические данные плода: рост – 54 см, вес – 3820 г. Женщине был назначен постельный режим до трех недель, анальгетики, иммобилизация тазового кольца ортезом. Через 4 недели пациентка активизирована, болевой синдром купировался. Спустя 6 недель походка восстановилась, больная стала передвигаться без ортеза. Симптомы нестабильности тазового кольца отсутствовали. На контрольной рентгенограмме диастаз между ветвями лонных костей не более 8 мм.

Из приведенного клинического наблюдения понятно, что, несмотря на небольшой диастаз (10 мм) ветвей лонного сочленения, у пациентки в родах наступил разрыв симфиза, риск которого казался небольшим. Однако при анализе данных

динамического УЗИ видно, что расхождение симфиза прогрессировало в динамике и сочеталось с выраженным болевым синдромом, который нельзя недооценивать. Следовательно, пациентки с динамическим увеличением диастаза и прогрессирующим болевым синдромом – группа риска по разрыву лонного сочленения в родах, им требуется не однократное, а динамическое УЗИ лона (1 раз в 3–4 недели).

Все 12 пациенток, у которых произошел разрыв лонного сочленения в родах, были под наблюдением акушера-гинеколога и травматолога-ортопеда в течение от 1 до 3 лет. Жалоб на боли и нестабильность тазового кольца как в покое, так и при нагрузке не отмечали, болезненность при пальпации в области лонного сочленения отсутствовала, походка была без особенностей, признаков артроза сочленений таза и расстройств мочеиспускания не установлено. Во всех случаях при свежих разрывах лонного сочленения в родах использование консервативного лечения позволило достичь положительных результатов.

### Выводы

1. Частота ДЛС у беременных достигает 0,5%, в течение последних 6 лет отмечается рост указанной патологии (от 0,1 до 1,1%).
2. При наличии выраженного болевого синдрома следует выполнять кесарево сечение с целью профилактики разрыва лонного симфиза, даже при диастазе между ветвями лонных костей менее 10 мм (I степень).
3. Применение УЗИ лонного сочленения при ДЛС в динамике в 3-м триместре беременности обязательно, так как позволяет определить тактику ведения пациенток в родах.
4. Использование консервативных методов лечения при разрывах лонного сочленения позволяет восстановить целостность тазового кольца с хорошим функциональным результатом.

Рис. 2. Рентгенограмма таза пациентки Б. через 5 недель после родов

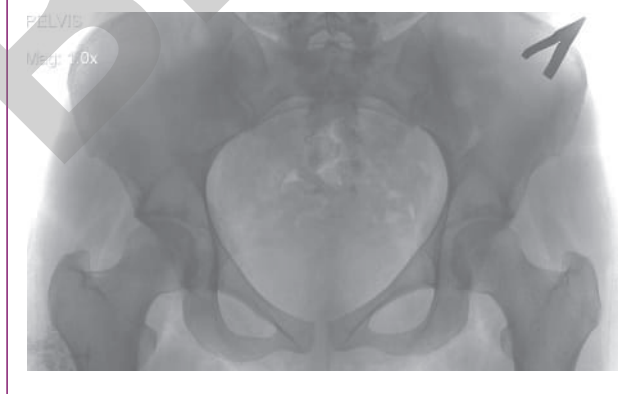


Рис. 3. Рентгенограмма лонного сочленения пациентки Д. после родов



## Литература/References

1. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 272с. [Chernukha E.A. Normal and pathological postpartum period. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 272p. (in Russian)]
2. Allsop J.R. Symphysis pubis dysfunction. Br. J. Gen. Pract. 1997; 41(4): 115-8.
3. Ewies A.A., Olah K.S. The sharp end of medical practice: the use of acupuncture in obstetrics and gynecology. Br. J. Obstet. Gynecol. 2002; 109(1): 1-4.
4. Hagen R. Pelvic girdle relaxation from an orthopaedic point of view. Acta Orthop. Scand. 1974; 45(4): 550-63.
5. Puhakka K.B., Jurik A.G., Egund N., Schiottz-Christensen B., Stengaard-Pedersen K., van Overeem Hansen G., Christiansen J.V. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MRT in comparison with radiography and CT. Acta Radiol. 2003; 44(2): 218-29.
6. Albert H.B., Godskesen M., Westergaard J.G. Evaluation of clinical test used in classification procedures in pregnancy-related pelvic joint pain. Eur. Spine J. 2000; 9(2): 161-6.
7. Snijders C., Veeming A., Stoeckart R. Transfer of lumbosacral load to iliac bones and legs. Part 1: Biomechanics of self-bracing of the sacroiliac joints and its significance for treatment and exercise. Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 1993; 8(6): 285-94.
8. Rodríguez H.A., Ortega H.H., Ramos J.G., Muñoz-de-Toro M., Luque E.H. Guinea-pig interpubic joint (symphysis pubica) relaxation parturition: underlying cellular processes that resemble an inflammatory response. Reprod. Biol. Endocrinol. 2003; 1: 113.
9. Snelling F.G. Relaxation of pelvic symphyses during pregnancy and parturition. Am. J. Obstet. Dis. Women Child. 1870; 2: 561-96.
10. Huskisson E.S. Measurement of pain. Lancet. 1974; 2(7889): 1127-31.
11. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)]

Поступила 19.07.2017

Принята в печать 22.09.2017

Received 19.07.2017

Accepted 22.09.2017

## Сведения об авторах:

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВПО АГМУ.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Телефон: 8 (3852) 36-85-87. E-mail: l2001@bk.ru

Плотников Иван Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВПО АГМУ.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Телефон: 8 (3852) 24-56-04. E-mail: Ivan\_Plotnikov85@mail.ru

Бондаренко Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии ФГБОУ ВПО АГМУ.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Телефон: 8 (3852) 24-68-33. E-mail: Barnaul-mixa@mail.ru

Олимова Азиза, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВПО АГМУ.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Телефон: 8 (3852) 36-85-87. E-mail: l2001@bk.ru

Плотникова Ирина Валерьевна, врач акушер-гинеколог КГБУЗ ККБСМП г. Барнаул.

Адрес: 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Комсомольский, д. 73. Телефон: 8 (3852) 24-56-04. E-mail: Ivan\_Plotnikov85@mail.ru

## About the authors:

Yavorskaya, Svetlana D., MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of DPO FGBOU HPE ASMU.

656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. Tel.: +73852368587. E-mail: l2001@bk.ru

Plotnikov, Ivan A., Candidate of Medical Science, Assistant of the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology.

656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. Tel.: +73852245604. E-mail: Ivan\_Plotnikov85@mail.ru

Bondarenko, Anatoliy V., MD, Professor of the Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology, ASMU.

656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. Tel.: +73852246833. E-mail: Barnaul-mixa@mail.ru

Olimova, Aziza, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of DPO of FSBMU HPE of ASMU.

656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. Tel.: +73852368587. E-mail: l2001@bk.ru

Plotnikova, Irina V., obstetrician-gynecologist, KGBUK KKBSP, Barnaul.

656038, Russia, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, 40. Tel.: +73852245604. E-mail: Ivan\_Plotnikov85@mail.ru

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ

## РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

ШКОЛЫ РОАГ 2018



### ШКОЛА XVIII

**25-26 ОКТЯБРЯ** Самара  
ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



### ШКОЛА XIX

**14-15 НОЯБРЯ** Новосибирск  
РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА



### ШКОЛА XX

**29 -30 НОЯБРЯ** Челябинск  
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБУ «НМИЦ АГП имени  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России



Российское общество  
акушеров-гинекологов



Компания  
«СТО Конгресс»

#### Контакты

Екатерина Антонова  
Тел: +7 (495) 646-01-55 доб. 122  
E-mail: eantonova@ctogroup.ru

[www.roag-school.ru](http://www.roag-school.ru)



© Коллектив авторов, 2018

Г.В. БРОДСКИЙ<sup>1</sup>, Л.В. АДАМЯН<sup>2</sup>, Г.Т. СУХИХ<sup>2</sup>**МАТОЧНЫЕ ТРУБЫ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ  
И ИНТРАТУБАРНАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ**<sup>1</sup>Клиника акушерства и гинекологии, Мюнхен, Германия<sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** На основе морфологических закономерностей макромикроскопических изменений в стенке маточной трубы разработать и внедрить в клиническую практику менее травматичный способ диагностики состояния и терапии маточных труб при сопутствующей генитальной патологии.

**Материал и методы.** Изучены гистологические препараты маточных труб 714 женщин репродуктивного возраста с использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Из них у 127 женщин были диагностированы неспецифические воспалительные процессы шейки матки, у 122 женщин – миома матки, у 177 женщин обнаружен наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз, у 223 женщин – доброкачественные кисты яичников. Препараты маточных труб 65 женщин без генитальной патологии служили контролем.

**Результаты.** Анализ данных был проведен с учетом оценки структурных элементов в различных отделах маточной трубы, толщины слоев стенки, особенностей артериального и венозного кровоснабжения и микроархитектуры стенки маточной трубы в различные фазы овариально-менструального цикла при сопутствующей внутритрубной патологии генитального тракта. Полученные данные сравнивались с гистологическими и морфометрическими данными контрольной группы без указания в клиническом протоколе на наличие сопутствующей генитальной патологии.

Выявленные морфологические закономерности позволили разработать «Способ диагностики состояния маточных труб при миоме матки, аденомиозе матки, доброкачественных опухолях яичников, неспецифических воспалительных процессах шейки матки» (Патент РФ №2437615), а также «Способ медикаментозного лечения маточных труб при трубной и идиопатической формах женского бесплодия». (Патент РФ № 2442545).

**Заключение.** Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наблюдаемые изменения в стенке маточной трубы при различных видах патологии генитального тракта играют важную роль в качестве морфологического субстрата для клинических данных, связанных с низкой эффективностью вспомогательных репродуктивных технологий. Наше исследование позволяет уточнить алгоритм постановки диагноза и внедрить новый метод лечения больных в клинике женского бесплодия.

**Ключевые слова:** макромикроскопические изменения в стенке маточной трубы, неспецифические воспалительные процессы шейки матки, миома матки, эндометриоз, аденомиоз, доброкачественные кисты яичников, бесплодие.

**Вклад авторов.** Бродский Г.В., Адамьян Л.В., Сухих Г.Т.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бродский Г.В., Адамьян Л.В., Сухих Г.Т. Маточные трубы при генитальной патологии и интратубарная терапия женского бесплодия. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 74-8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.74-78>

G.V. BRODSKY<sup>1</sup>, L.V. ADAMYAN<sup>2</sup>, G.T. SUKHIKH<sup>2</sup>**THE FALLOPIAN TUBES IN GENITAL PATHOLOGY  
AND INTRATUBAL THERAPY FOR FEMALE INFERTILITY**<sup>1</sup>Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Munich, Germany<sup>2</sup>National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,  
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

**Objective.** To conduct a retrospective, comparative study of the morphological state of the fallopian tubes.

**Subjects and methods.** Histological, immunohistochemical and morphometric examinations were used to examine the histological specimens of the fallopian tubes in 714 reproductive-aged women. Among them, there were 127 women diagnosed with nonspecific cervical inflammatory processes, 122 with uterine fibroids, 177 with genital endometriosis and uterine adenomyosis, and 223 women with benign ovarian cysts. The fallopian tube specimens from 65 women without genital pathology served as a control.

**Results.** The findings were analyzed taking into account the assessment of structural elements in different parts of the fallopian tube, the thickness of its wall layers, the characteristics of arterial and venous blood supply and microarchitecture of the fallopian tube wall in different phases of the ovarian and menstrual cycle in concomitant extratubal pathology of the genital tract. The findings were compared with the histological and morphometric data of the control group, without indicating concomitant genital pathology in the clinical protocol.

**Conclusion.** The finding may lead to the conclusion that the observed changes in the fallopian tube wall in various types of genital tract pathology play an important role as a morphological substrate for the clinical data related to the low efficiency of assisted reproductive technologies. This study makes it possible to clarify a diagnostic algorithm and to introduce a novel method for the treatment of patients in a female infertility clinic.

**Keywords:** macromicroscopic changes in the wall of the fallopian tube, nonspecific inflammatory processes of the cervix uteri, uterine myoma, endometriosis, adenomyosis, benign ovarian cysts, infertility.

**Authors' contributions.** Brodsky G.V., Adamyan L.V., Sukhikh G.T.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

For citations: Brodsky G.V., Adamyan L.V., Sukhikh G.T. The fallopian tubes in genital pathology and intratubal therapy for female infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (9): 74-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.74-78>

Одной из актуальных проблем современной гинекологической практики является восстановление нарушений анатомической целостности и функциональной активности маточных труб [1–5]. Одной из причин, снижающих эффективность лечения, является патология матки и придатков [1–3]. Ее влияние на состояние маточной трубы представляет интерес в связи с проведением органосохраняющих операций, репродуктивных технологий и восстановительного лечения.

Среди существующих прижизненных методов оценки состояния маточных труб следует отметить рентген-контрастную гистеросальпингографию, контрастную эхографию маточных труб, хромопертубацию, гидротубацию и пневмотубацию маточных труб, а также сальпингоскопию.

Недостатком всех вышеперечисленных методов диагностики является невозможность оценки функционального состояния маточных труб и отсутствие информации о корреляции с сопутствующей генитальной патологией.

Наиболее информативный и инвазивный из используемых методов прижизненной диагностики состояния маточных труб – микросальпингоскопия (трансцервикальная, трансабдоминальная в режиме гидроперитонеума, хромосальпингоскопии и гистероскопии) – не позволяет провести оценку состояния слизистой оболочки, мышечных слоев, особенностей васкуляризации, иннервации и лимфатической системы стенки маточной трубы, каждый из которых несет строго специализированную функциональную нагрузку, определяющую анатомическую и функциональную целостность маточной трубы. Микросальпингоскопия как часть фертилоскопии позволяет лишь определить проходимость маточных труб или восстановить проходимость маточной трубы без определения ее функциональной способности. О нарушении функции маточной трубы косвенно свидетельствует чрезмерная окраска слизистой метиленовым синим при проведении хромопертубации маточной трубы.

Цель настоящего исследования – на основе выявленных морфологических закономерностей макро-микроскопических изменений в стенке маточной трубы разработать и внедрить в клиническую практику менее травматичный способ диагностики состояния и терапии маточных труб при сопутствующей генитальной патологии.

## Материал и методы исследования

Морфологическая часть исследования проведена ретроспективно сравнительно на гистологическом архивном материале маточных труб от 714 женщин репродуктивного возраста (25–40 лет), у которых были удалены матка и придатки матки по поводу доброкачественной патологии генитального тракта. Из них у 127 женщин в протоколе операции были указания на неспецифические воспалительные процессы шейки матки, у 122 женщин диагностирована миома матки, у 177 женщин обнаружен наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз, у 223 женщин – доброкачественные кисты яичников. Препараты маточных труб 65 женщин без генитальной патологии, полученные при проведении операции стерилизации маточных труб с удалением участка маточной трубы, служили контролем. Для изучения микротопографии и макромикроскопической анатомии маточной трубы использовали серийные гистотопограммы, окрашенные гематоксилин-эозином и по ван Гизону. Гистотопографическому исследованию подвергали следующие участки маточной трубы: середину ампулы маточной трубы, участок между ампулой и перешейком маточной трубы, середину перешейка маточной трубы, зону маточно-трубного соединения и маточной части маточной трубы. Проводили количественную оценку просвета, стенки, различных частей маточных труб, ее оболочек и слоев, а также кровеносных сосудов. Вычисления дистанций, периметров и площадей проводили с использованием компьютеризированной морфометрической системы MAGICSCAN.

Руководствуясь выявленными закономерностями, оценивали состояние слизистой оболочки, мышечной оболочки (ее кругового и продольного мышечного слоя), артериального и венозного микроциркуляторного русла, лимфатического аппарата и иннервацию стенки маточной трубы. Каждый признак оценивался по трехбалльной системе. Максимальная сумма баллов от 7 до 9 соответствовала тяжелой степени функционального повреждения маточной трубы, сумма 4–6 баллов – средней степени и сумма 0–3 балла – легкой степени функционального повреждения маточной трубы.

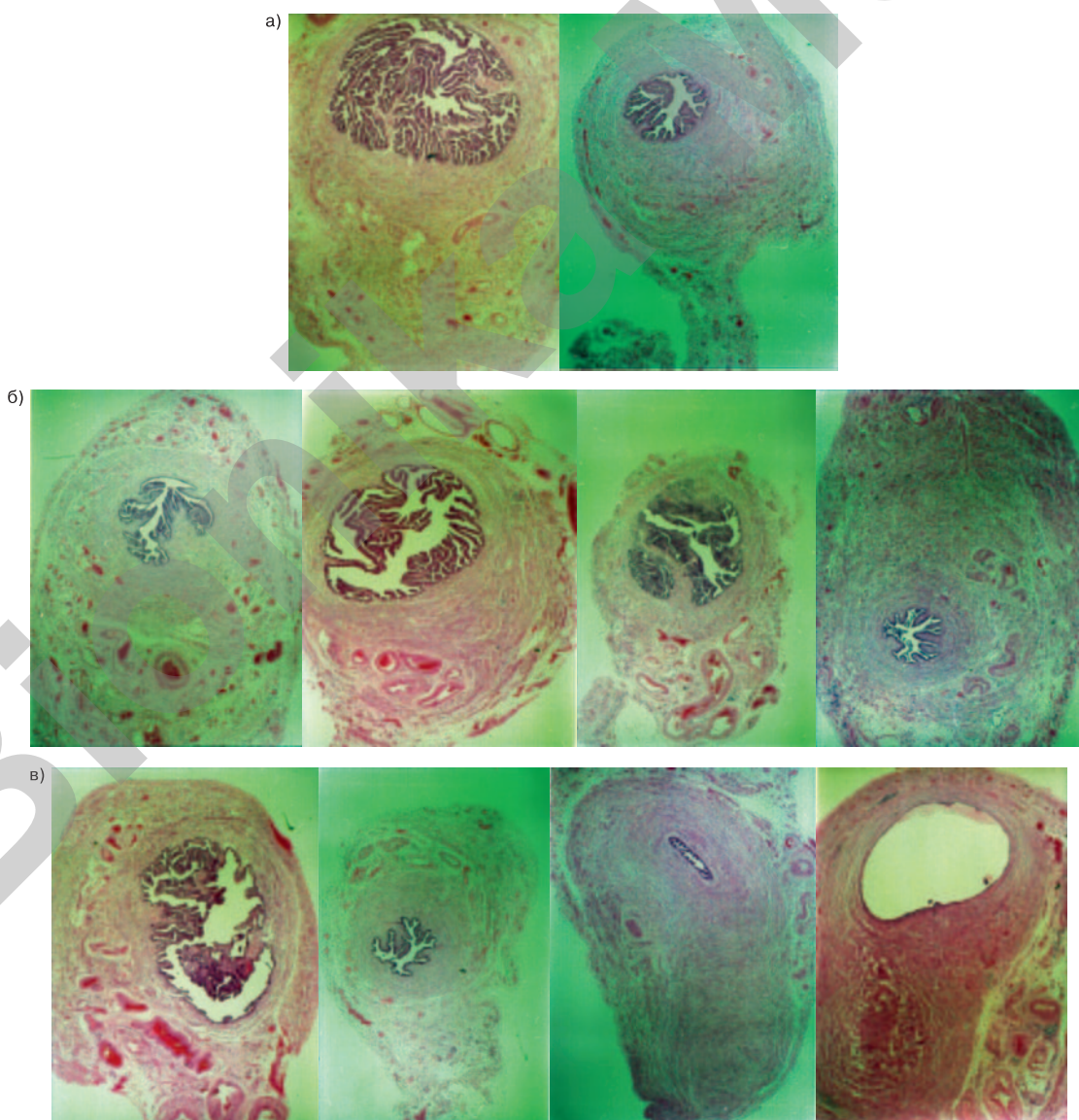
### Результаты исследования и обсуждение

Морфометрическое исследование позволило выявить изменения толщины стенки маточной трубы,

ее оболочек и слоев, а также кровеносных сосудов при некоторых формах внутрубной патологии генитального тракта (рисунок).

Так, установлено, что неспецифические воспалительные изменения шейки матки ассоциируются с преимущественным изменением поверхностного эпителия слизистой оболочки, его десквамацией. Аденомиоз ассоциируется с изменениями, характерными для хронического воспалительного процесса маточной трубы, атрофическими изменениями слизистой оболочки маточной трубы, проявляющимися в уменьшении количества первичных, вторичных и третичных ворсин, вплоть до уменьшения количества складок и сглаживания рельефа слизистой оболочки маточной трубы. При миоме матки с интерстициальной локализацией узла определяется преимущественное изменение мышечного слоя стенки маточной трубы, как продольного,

Рисунок. Различные степени морфологических изменений маточных труб при генитальной патологии. Гистотопограммы. Поперечный срез. Окр.: гематоксилин-эозин, Об. 2, ок. 8. а) I степень: слабо выраженных изменений – 2% наблюдений; б) II степень: умеренно выраженных изменений – 48% наблюдений; в) III степень: сильно выраженных изменений – 50% наблюдений



так и циркулярного, связанного с дезинтеграцией мышечных волокон в сочетании с изменениями гемодинамики и микроциркуляции стенки маточной трубы, играющими важную роль в пропульсивной и транспортной функции маточной трубы. Отмечается перераспределение артериального кровоснабжения маточной трубы от подтрубного сосудистого пучка с концентрацией мелких артерий и капилляров преимущественно по передней и задней стенкам к рассыпному принципу представительства мелких артериальных сосудов и капилляров по передней, задней и верхней стенкам маточной трубы, наряду с уменьшением выраженности подтрубного сосудистого пучка и его размеров. Отмечаются явления неоангиогенеза и образования сети коллатерального кровоснабжения в стенке маточной трубы. Наряду с этим отмечается вазодилатация сосудов венозного русла, свидетельствующая о венозном застое в стенке маточной трубы.

Отмечается уменьшение количества нервных окончаний в стенке маточной трубы и хаотичность их распределения в ее пределах. Изменения в стенке маточной трубы при наличии доброкачественных опухолевидных образований яичников прежде всего связаны с механическим давлением на структуры стенки маточной трубы и характеризуются изменениями застойно-характера венозного русла маточной трубы и лимфатического аппарата стенки маточной трубы. В особую подгруппу следует выделить длительно существующие доброкачественные опухолевидные образования яичника и мезосальпинкса, например тератомы, продолжительное время оказывающие механическое давление на стенку маточной трубы и вызывающие изменения, сходные с изменениями при миоме матки с интерстициальной локализацией узла.

Сочетание гистероскопии и фертилоскопии, как двух малоинвазивных, высокоинформативных методов диагностики проходимости маточных труб и ее коррекции, обеспечивают непосредственный доступ к маточной трубе, а также комплекс диагностических и лечебных процедур в клинике женского бесплодия [5–8].

Недостатком вышеперечисленных методов диагностики и лечения является невозможность оценки функционального состояния маточных труб и проведение соответствующего лечения при анатомической целостности и отсутствии окклюзии маточной трубы.

Выявленные морфологические закономерности позволили разработать новый «Способ диагностики состояния маточных труб при миоме матки, аденомиозе матки, доброкачественных опухолях яичников, неспецифических воспалительных процессах шейки матки» (Патент РФ №2437615) [9], а также «Способ медикаментозного лечения маточных труб при трубной и идиопатической формах женского бесплодия». Он заключается в том, что через манипуляционное отверстие гистероскопа под контролем оптического увеличения непосредственно в маточный отдел трубы проводят тонкий (1 мм в диаметре) перфорированный ирригационный катетер с отверстиями соответственно всей протяженности маточной трубы, что позволяет проводить местную медикаментозную терапию, направленную на восста-

новление анатомической и функциональной целостности маточных труб и репродуктивной функции женщин без использования вспомогательных репродуктивных технологий (Патент РФ № 2442545) [10]. Проведенная дифференцированная интратрубная терапия в соответствии с видом выявленной генитальной патологии позволила в 64% случаев добиться наступления самопроизвольной беременности и рождения ребенка у женщин, по тем или иным причинам отрицающих возможность использования у них вспомогательных репродуктивных технологий.

## Заключение

Наше исследование позволяет провести сравнительный анализ морфологических изменений маточных труб у женщин репродуктивного возраста, имеющих нетрубную генитальную патологию.

Способ опосредованной оценки состояния маточных труб при некоторых видах генитальной патологии, таких как миома матки, аденомиоз, доброкачественные опухоли яичников, неспецифические воспалительные процессы шейки матки позволяет неинвазивно оценить функциональное состояние маточных труб при вышеперечисленных видах генитальной патологии, являющихся причиной женского бесплодия. Предложенный способ медикаментозного лечения маточных труб при трубной и идиопатической формах женского бесплодия позволяет проводить интратрубную терапию в клинике лечения женского бесплодия.

Выводы, сделанные в результате исследования, наиболее важны для оценки состояния маточных труб у пациенток с идиопатической формой бесплодия. Практическое применение нашего исследования может быть выражено в рекомендациях к применению оперативных методов восстановления анатомо-функциональной активности маточных труб и вспомогательных репродуктивных технологий. Эти рекомендации наиболее важны для пациенток, у которых не удалось достигнуть наступления желанной беременности после хирургического вмешательства либо вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих в анамнезе указания на нетрубную патологию генитального тракта являющейся причиной трубного бесплодия.

Участие маточной трубы в процессах оплодотворения и транспорта оплодотворенной яйцеклетки в полость матки позволяет рассматривать изменения, происходящие в микроархитектонике и васкуляризации стенки маточной трубы при внутритрубной генитальной патологии, в качестве морфологической основы, объясняющей увеличение частоты трубной беременности и низкую эффективность наступления маточной беременности при проведении реконструктивно-пластических операций или перемещении гамет или зиготы в просвет маточной трубы в программе экстракорпорального оплодотворения. Наше исследование позволяет уточнить алгоритм постановки диагноза и внедрить новый метод лечения больных с функциональной формой трубного бесплодия и сопутствующей патологией генитального тракта.

## Литература/References

1. Адамян Л.В., Брагина Е.Е., Арсланян К.Н., Харченко Э.И. Возможности электронной микроскопии в оценке состояния маточных труб при бесплодии. В кн.: Адамян Л.В., ред. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Руководство. М.: ФГУ НЦ АГиП Росмедтехнологий; 2007: 133-4. [Adamyany L.V., Bragina E.E., Arslanyan K.N., Kharchenko E.I. Possibilities of electron microscopy in assessing the state of fallopian tubes in infertility. In: Adamyany L.V., ed. Modern technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. Guideline. Moscow: FGU NC AGIP of Rosmedtechnologies; 2007: 133-4. (in Russian)]
2. Беженарь В.Ф., Максимов А.С. Трубно-перитонеальное бесплодие. Проблемы и перспективы. Журнал акушерства и женских болезней. 1999; 48(3): 48-55. [Bezhenar V.F., Maksimov A.S. Pipe-peritoneal infertility. Problems and prospects. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 1999; 48(3): 48-55. (in Russian)]
3. Краснопольская К.В., Штыров С.В., Бугеренко А.Е., Чеченова Ф.К. Хирургическое лечение трубного бесплодия. Обзор литературы. Проблемы репродукции. 2000; 6(4): 31-5. [Krasnopol'skaya K.V., Shtyrov S.V., Bugerenko A.E., Chechenova F.K. Surgical treatment of tubal infertility. Literature review. Problem reproduktivnoi. 2000; 6(4): 31-5. (in Russian)]
4. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И. Оперативная гинекология. Руководство. Кулаков В.И., ред. М.: Медицина; 1990. 464с. [Kulakov V.I., Selezneva N.D., Krasnopol'skiy V.I. Operative gynecology. Guideline. Kulakov V.I., ed. Moscow: Meditsina; 1990. 464p. (in Russian)]
5. Brodsky G.V., Adamyany L.V. Intraluminal treatment of uterine tubes in tubal and idiopathic form of female infertility with using minimal invasive technique. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74(Suppl. 1): PO\_Endo01\_10.
6. Watrelot A., Gordis S., Andine J.P., Brosens I. Une nouvelle approche diagnostique. La Fertilité Endomag. 1997; 21: 7-8.
7. Watrelot A., Dreyfus J.M., Cohen M. Systematic salpingoscopy and microsalingoscopy during fertiltoscopy. J. Am. Assoc. Gynaecol. Laparosc. 2002; 9(4): 453-9.
8. Watrelot A., Nisolle M., Chelli H., Hocke C., Rongières C., Racinet C.; International Group for Fertiltoscopy Evaluation. Is the laparoscopy still the good standard in infertility assessment? A comparison of fertiltoscopy versus laparoscopy in infertility: Results of an international multicentre prospective trial: The "FLY" (Fertiltoscopy-Laparoscopy) study. Hum. Reprod. 2003; 18(4): 834-9.
9. Патент на изобретение № 2437615, Россия. Бродский Г.В., Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Способ диагностики состояния маточных труб при миоме матки, доброкачественных опухолях яичников, неспецифических воспалительных процессах шейки матки. Заявлено 20.09.2010, опубликовано 27.12.2011. Бюллетень изобретений. 2011; №3. [Patent for invention № 2437615, Russia. Brodsky G.V., Adamyany L.V., Sukhikh G.T. A method for diagnosing the state of fallopian tubes in uterine myomas, benign ovarian tumors, nonspecific inflammatory processes of the cervix. Reported on September 20, 2010, published on the 27.12.2011. Bulletin of Inventions. 2011; No. 3. (in Russian)]
10. Патент на изобретение № 2442545, Россия. Бродский Г.В., Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Способ лечения женского бесплодия трубной этиологии. Заявлено 20.09.2010, опубликовано 20.02.2012. Бюллетень изобретений. 2012; №5. [Patent for invention № 2442545, Russia. Brodsky G.V., Adamyany L.V., Sukhikh G.T. The method of treatment of female infertility of tubal etiology. Reported on September 20, 2010, published on February 20, 2012. Bulletin of Inventions. 2012; №5. (in Russian)]

Поступила 16.01.2018

Принята в печать 02.03.2018

Received 16.01.2018

Accepted 02.03.2018

## Сведения об авторах:

Бродский Григорий Валерьевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, руководитель практики – Клиники акушерства и гинекологии, Мюнхен, Германия.

Адрес: 80807, Германия, Мюнхен, Oberhofer Platz, д. 4. E-mail: 150665@gmx.net

Адамян Лейла Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН; зам. директора по науке, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, МГМСУ.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ НИИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-18-00. E-mail: gtsukhikh@mail.ru

## About the authors:

Brodsky, Gregory V., MD, Specialist Obstetrics and Gynaecology, Head of Practice – Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Munich, Germany.

80807, Germany Munich, Oberhofer Platz 4. E-mail: 150665@gmx.net

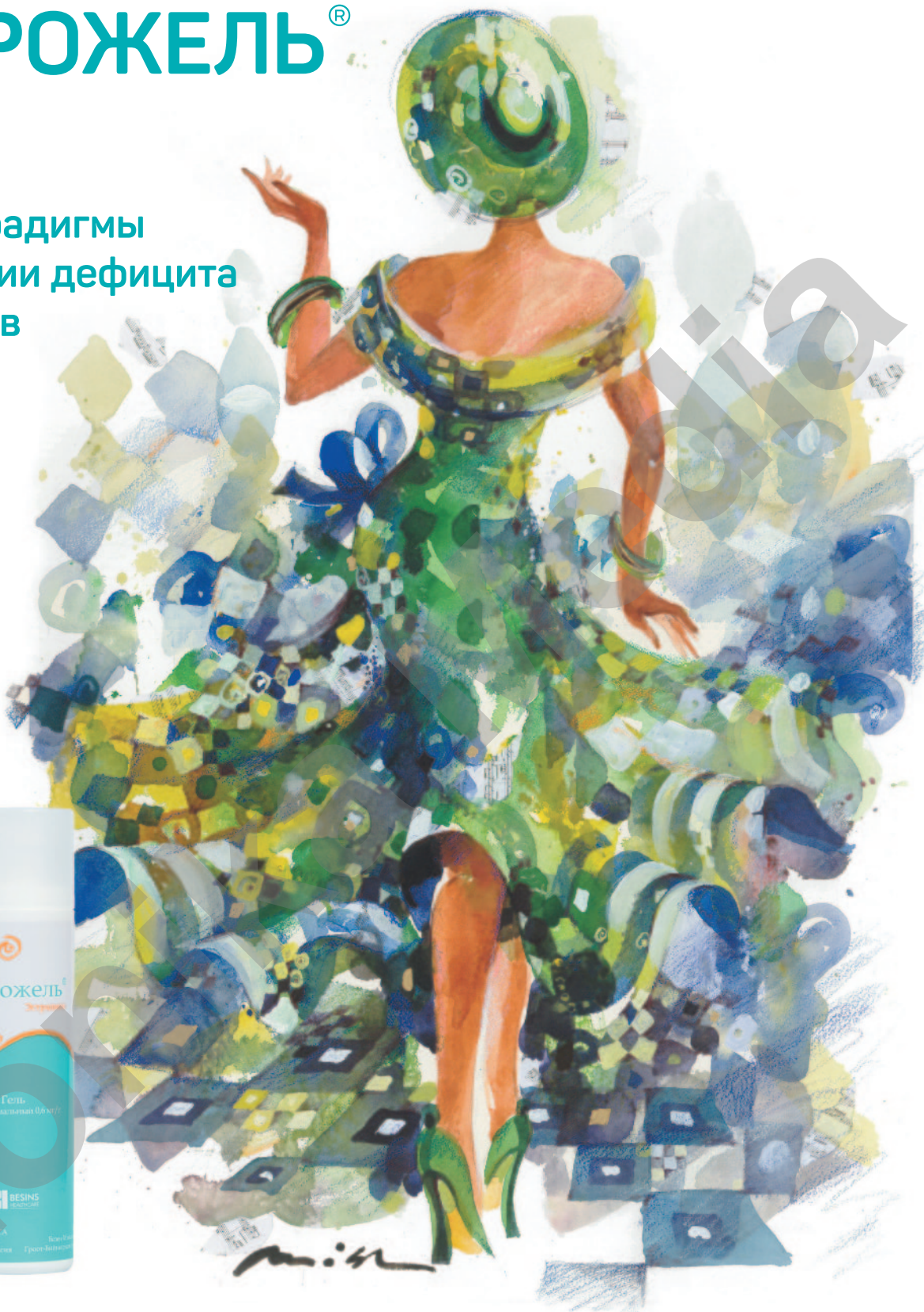
Adamyany, Leila V., MD, professor, academician of RAS; deputy director on science, head of department of operative gynecology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4

Sukhikh, Gennady T., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381800. E-mail: gtsukhikh@mail.ru

# ЭСТРОЖЕЛЬ®

17 $\beta$ -эстрадиол

Смена парадигмы  
в коррекции дефицита  
эстрогенов



Инновационная форма трансдермального эстрадиола!  
Флакон с помпой – дозатором обеспечивает  
удобство и точность дозирования

ООО «Безен Хелскеа РУС».

Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

реклама

© С.С. Сафарова, 2018

С.С. САФАРОВА

## МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Азербайджанский медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить влияние изменений, протекающих в организме у женщин при сахарном диабете 1-го типа, на состояние минеральной плотности костной ткани (МПК) и показатели ее метаболизма. Определить направленность изменения сывороточных маркеров костного ремоделирования и МПК в пери- и постменопаузальном периодах при данном заболевании.

**Материал и методы.** T-критерий МПК [с помощью (DXA)] и сывороточных маркеров костного ремоделирования [ALP, PINP и b-CTx] были исследованы у 57 пациенток с диабетом 1-го типа в пери- и постменопаузальном периодах и в группе контроля, состоящей из 43 женщин.

**Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии несогласованности изменений процессов костного ремоделирования у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа (35,5% и 16,6%,  $p < 0,001$ ) с преимущественным изменением показателей формирования кости. Определена положительная корреляционная связь между длительностью диабета и уровнем b-CTx ( $r = 0,349$ ,  $p = 0,008$ ). Выявлена отрицательная корреляция между изменением T-критерия области поясничного отдела позвоночника и длительностью диабета:  $r = -0,239$ ,  $p = 0,03$ . Выявлена статистически значимая корреляция между T-критерием поясничного отдела позвоночника и уровнем b-CTx ( $r = -0,452$ ,  $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Результаты данного исследования показывают, что изменения в костном метаболизме у большей части обследованных пациенток связаны с подавлением костеобразования и, в значительно меньшей степени, с резорбцией костной ткани, ускоряющейся в период поздней перименопаузы и продолжающейся аналогичными темпами в первые годы постменопаузы со снижением интенсивности потери костной массы в последующем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, постменопауза, остеопороз, минеральная плотность кости.

**Вклад авторов.** Сафарова С.С.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сафарова С.С. Метаболизм костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1-го типа в пери- и постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 80-4.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.80-84>

S.S. SAFAROVA

## BONE METABOLISM IN PERI- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Aim.** To estimate the effect of type 1 diabetes mellitus on bone mineral density and bone metabolism parameters in women; determine the direction of changes in serum bone remodeling markers and BMD in the peri- and postmenopausal women with this disease.

**Material and methods.** The study comprised 57 peri- and post-menopausal women with type 1 diabetes (study group) and 43 women in the control group. Diagnostic evaluation included analysis of BMD using DXA and expressed as T-score, and serum bone remodeling markers (ALP, PINP and b-CTx).

**Results.** The findings showed the inconsistency of changes in bone remodeling in patients with type 1 diabetes mellitus (35.5% and 16.6%,  $p < 0.001$ ) with a predominant change in bone formation. The duration of diabetes had a positive correlation with serum b-CTx concentration ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.008$ ). A negative correlation was found between the change in T-score at the lumbar spine and the duration of diabetes ( $r = -0.239$ ,  $p = 0.03$ ). There was a statistically significant correlation between T-score at the lumbar spine and serum b-CTx level ( $r = -0.452$ ,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The findings of this study suggest that changes in bone metabolism in the majority of patients are associated with bone formation inhibition and, to a much lesser extent, bone resorption accelerating during the late perimenopause, continuing at similar rates in the early years of postmenopause, and decreasing bone loss later.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, postmenopause, osteoporosis, bone mineral density.

**Authors' contributions.** Safarova S.S.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Author declares lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

*For citations: Safarova S.S. Bone metabolism in peri- and postmenopausal women with type 1 diabetes mellitus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 80-4. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.80-84>*

Сахарный диабет (СД) – это распространенное метаболическое заболевание с высоким риском развития хронических осложнений, одним из которых является диабетическая остеопатия [1]. Патологические процессы, связывающие изменения в костной ткани с СД, могут быть вызваны непосредственным воздействием дефицита инсулина и/или гипергликемии на кость, конечными продуктами гликирования матричных белков костной ткани, нарушающих синтез костного коллагена, производством воспалительных цитокинов и адипокина и их повреждающим воздействием на клетки кости и нарушением нервно-мышечной регуляции [2, 3]. Как известно, наличие данного заболевания в анамнезе увеличивает вероятность переломов, с одной стороны предрасполагая к более высокой частоте падений и снижая минеральную плотность костной ткани (МПК) – с другой [4].

Постменопаузальное ремоделирование костной ткани у женщин старшей возрастной группы осложняется СД 1-го типа, приводя к повышению риска переломов шейки бедра в 12 раз в сравнении с общей популяцией [5].

Целью исследования была оценка влияния изменений, протекающих в организме у женщин при СД 1-го типа, на состояние МПК и показатели ее метаболизма; определение направленности изменений сывороточных маркеров костного ремоделирования и МПК в пери- и постменопаузальном периодах при данном заболевании.

## Материал и методы исследования

Проведено поперечное рандомизированное исследование, в которое были включены 57 женщин с СД 1-го типа в период пери- и постменопаузы, у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Возраст обследованных женщин – от 40 до 68 лет ( $56,3 \pm 0,9$  года). Длительность СД составила  $17,08 \pm 0,8$  года, среднее значение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) –  $7,5 \pm 0,2\%$ , нейропатия и ретинопатия выявлены у 23 и 52% пациенток соответственно. Всем больным назначался инсулин короткого и длительного действия в общей суточной дозе  $48,7 \pm 4,3$  Ед. Контрольную группу составили 43 женщины ( $55,4 \pm 1,2$  года) без СД в анамнезе.

Критерии исключения: женщины, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также пациентки с заболеваниями эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, диабетическая нефропатия 4–5-й стадии в анамнезе.

Собирался анамнез, измерялся вес ( $66,9 \pm 0,9$  кг) и рост ( $161,1 \pm 0,7$  см), вычислялся индекс массы тела (ИМТ) в  $\text{кг}/\text{м}^2$  ( $25,8 \pm 0,3$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Менопаузальный статус обследуемых женщин оценивали с помощью индекса Куппермана. Длительность менопаузы в среднем составила  $13,4 \pm 0,8$  года. Всем пациенткам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) на денситометре (DXA HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A, USA) поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ), области проксимального отдела и шейки бедренной кости. МПК по критериям ВОЗ, применяемым к диагностике, расценивалась как остеопороз (Т-критерий  $\leq 2,5SD$ ), остеопения (Т-критерий от  $-1$  до  $-2,5 SD$ ) и нормальная (Т-критерий  $> -1$ ).

Параметры фосфорно-кальциевого обмена оценивались по концентрации общего (tCa) и ионизированного кальция (iCa) и неорганического фосфора (P) в сыворотке крови. Также проводили оценку уровня паратиреоидного гормона (PTH), кальцитонина (CT) и витамина D3 (25(OH)D). О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию С-терминального телопептида (b-CTx). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e41 с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Анализ полученных данных проводили с использованием методов вариационно-математической статистики программы «BioStat Pro 6.2.2.0» с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Статистическая значимость различий параметров определяли по критерию U Манна–Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ( $M \pm m$ ) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

## Результаты исследования

По результатам исследования, в группе женщин с СД 1-го типа среднее значение уровня tCa при некоторой тенденции к более низким в сравнении с группой контроля значениям, статистически значимо



не отличалось ( $p > 0,05$ ) и в обеих группах соответствовало возрастному референсному диапазону (8,4–10,2 мг/дл), с направленностью к снижению в постменопаузе. Значения  $iCa$  в группе пациенток с СД 1-го типа были статистически значимо ниже контрольных значений ( $p < 0,05$ ), в постменопаузальной подгруппе пациенток с СД 1-го типа отмечалось максимальное снижение концентрации  $iCa$  до  $1,05 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). В группе контроля средние показатели  $P$  в сыворотке крови в постменопаузе были статистически значимо ниже, чем у пациенток с СД 1-го типа ( $p < 0,05$ ). Результаты представлены в таблице.

У женщин, длительно болеющих СД 1-го типа, уровень РТН статистически значимо отличался от аналогичного показателя у женщин с длительностью СД менее 10 лет ( $p < 0,05$ ). В результате исследования, в группе пациенток с СД 1-го типа выявлено более выраженное снижение ниже референсных значений среднего значения витамина  $D_3$ , в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ), с тенденцией к снижению в постменопаузе в обеих группах. Из 57 больных СД 1-го типа у 19 (33%) был выявлен дефицит витамина  $D_3$  (концентрация ниже 10 нг/мл). С увеличением длительности СД наблюдалось понижение уровня витамина  $D_3$ , с отрицательным коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену:  $r = -0,397$ ,  $p = 0,01$ . Также, выявлены изменения содержания витамина  $D_3$  в зависимости от количества  $iCa$  в крови. Была определена положительная связь, с достаточным уровнем статистической значимости различий ( $r = 0,391$ ,  $p < 0,05$ ). У женщин из группы контроля в постменопаузе средний уровень СТ был статистически значимо ниже, чем у пациенток с СД 1 типа ( $p < 0,05$ ).

Полученные в результате исследования данные о повышении значения РТН и СТ наряду со снижением концентрации кальция позволяют утверждать о нарушении секреции кальцийрегулирующих гормонов и их связи с патологическим костным ремоделированием при СД 1-го типа. Необходимо отметить, что с увеличением длительности заболевания и в стадии декомпенсации выраженность данных изменений растет.

Пациентки с СД 1-го типа продемонстрировали снижение маркеров костеобразования ALP и PINP у 35,5%, с достаточным уровнем статистической значимости ( $p > 0,05$  и  $p < 0,001$ ) и повышение маркера костной резорбции b-СТх у 16,6% пациенток ( $p > 0,05$ ). Средние значения PINP в группе СД составило 36,69 нг/мл (32,61–40,77 нг/мл), и было ниже по сравнению с контрольной группой 49,72 нг/мл (43,39–56,03 нг/мл,  $p < 0,001$ ). Среднее значение показателя PINP в подгруппе постменопаузальных пациенток с СД 1-го типа было также ниже возрастного норматива ( $p < 0,01$ ). В то же время значения маркера резорбции кости b-СТх статистически значимо не отличались от значений пациенток из группы контроля ( $p > 0,05$ ). У постменопаузальных пациенток с СД 1-го типа среднее значение СТх было незначительно выше, чем у женщин в перименопаузе. Однако в соответствии с возрастной нормой, за референсные значения оно не выходило. У части женщин с СД 1-го типа выявлено снижение маркера костеобразования PINP на фоне

неизменной костной резорбции. Данные ряда авторов в исследованиях по оценке показателей костного ремоделирования при СД 1-го типа также указывают на снижение главным образом маркеров костеобразования [5, 6], в то время как значения маркеров костной резорбции в большинстве работ статистически не отличались от контрольных.

Была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем СТХ и PINP с длительностью диабета ( $r = 0,349$ ,  $p = 0,008$ ) и ( $r = -0,210$ ,  $p = 0,03$ ). Уровень PINP отрицательно коррелировал с HbA1c ( $r = -0,328$ ,  $p = 0,03$ ). Уровень b-СТх у лиц с СД 1-го типа отрицательно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (eGFR:  $r = -0,207$ ,  $p = 0,04$ ). Также была обнаружена корреляция между билирубином, альбумином, ИМТ и уровнем b-СТх (билирубин:  $r = 0,284$ ,  $p = 0,03$ ; альбумин:  $r = -0,542$ ,  $p = 0,003$ ; ИМТ:  $r = 0,219$ ,  $p = 0,03$ ).

Женщины с СД 1-го типа имели выраженные и статистически значимые ( $p < 0,005$ ) в сравнении с группой контроля изменения показателя Т-критерия МПК в позвонках (L1-L4) и в области шейки бедренной кости. При СД 1-го типа количество случаев остеопороза в позвонках (L1-L4) у женщин составило 30%, в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости – 20 и 32,5% случаев соответственно. Остеопения в позвонках у женщин при СД 1-го типа выявлена в 35%, а в области проксимального отдела бедренной кости – в 48,5% случаев. В области шейки бедренной кости остеопения у женщин с СД 1-го типа выявлена в 25% случаев. У 31 из 57 женщин с СД 1 типа были выявлены изменения Т-критерия только в поясничном отделе позвоночника, у 13 женщин только в бедренной кости. В 10 случаях определялось сочетание изменений двух областей. Таким образом, часть женщин ( $n = 44$ ), у которых выявлены изменения только в одном из изучаемых участков, могли подвергнуться риску ошибочного диагноза, если бы были сделаны измерения МПК только одной зоны.

У пациенток группы контроля число случаев остеопороза в позвонках (L1-L4) составило 14%, в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости – 2,3 и 7% случаев, соответственно. Остеопения в позвонках выявлена у 23% женщин. В области проксимального отдела бедренной кости остеопения у женщин группы контроля выявлена в 26%, а в области шейки бедренной кости – в 28% случаев.

Выявлена отрицательная корреляция между изменением Т-критерия области поясничного отдела позвоночника и длительностью диабета:  $r = -0,239$ ,  $p = 0,03$ . Определена отрицательная корреляция между изменением Т-критерия, измеренного в области проксимального отдела и шейки бедренной кости с длительностью диабета:  $r = -0,568$ ,  $p = 0,001$  и  $r = -0,460$ ,  $p = 0,01$ . Средней силы отрицательная корреляция отмечена также в подгруппе постменопаузальных женщин:  $r = -0,515$ ,  $p = 0,01$  и  $r = -0,416$ ,  $p = 0,04$ . У женщин с СД в постменопаузе снижение МПК в этой области происходит соответственно увеличению длительности заболевания с сопутствующими возрастными изменениями. Выявлена отрицательная корреляция между Т-критерием, измеренным в области поясничного отдела позво-

Таблица. Показатели костного метаболизма и Т-критерий МПК у женщин с СД 1-го типа в пери- и постменопаузе в сравнении с группой контроля

Показатели	Группы			
	СД 1 типа у женщин, n=57	Постменопауза n=45	Перименопауза n=15	Группа контроля, n=43
iCa, мг/дл	9,4±0,19 (9,02-9,9)	9,3±0,08 (9,1-9,5)	9,5±0,16 (9,2-9,8)	9,4±0,07 (9,2-9,5)
	1,06±0,02 (1,03-1,14)	1,05±0,01* (1,02-1,08)	1,12±0,02 (1,06-1,17)	1,1±0,01 (1,07-1,12)
P, мг/дл	5,3±0,34 (4,8-6,4)	5,3±0,15* (5,0-5,6)	5,3±0,21 (4,8-5,8)	5,04±0,13 (4,7-5,3)
	53,99±2,21 (49,5-58,48)	56,29±2,16" (51,87-60,7)	42,15±6,69 (25,76-58,52)	50,83±3,41 (43,58-58,08)
PTH, пг/дл	21,85±1,6* (18,59-25,1)	20,68±1,64 (17,3-24,06)	27,56±2,48 (22,45-32,66)	26,48±2,81 (20,54-32,41)
	12,54±1,43*** (9,61-15,47)	14,35±1,57* " (11,09-17,6)	6,88±0,93 (4,94-8,83)	8,43±0,92"" (6,45-10,41)
ALP, МЕ/л	112,5±5,08 (102,35-122,71)	113,3±5,83 (101,58-125,09)	115,6±6,67 (102,1-129,03)	118,3±9,06 (99,72-136,93)
	109,5±10,62 (86,12-132,88)	36,69±2,03**** (32,61-40,77)	110,4±9,16 (90,76-130,09)	49,72±3,14 (43,39-56,03)
PINP, нг/мл	43,59±7,12 (27,91-59,28)	34,85±1,71** (31,41-38,29)	53,55±5,44 (41,87-65,23)	47,67±3,85 (39,76-55,59)
	0,510±0,09 (0,295-0,725)	0,563±0,04 (0,477-0,650)	0,437±0,05 (0,316-0,558)	0,483±0,03 (0,420-0,547)
Т-критерий L1-L4	-2,48±0,2*** (-2,8; -2,1)	0,578±0,04 (0,481-0,675)	-1,37±0,26 (-1,9; -0,8)	0,508±0,03 (0,431-0,585)
	-2,01±0,39* (-2,9; -1,1)	-2,61±0,23* "" (-3,1; -2,1)	-0,81±0,3 (-1,4; -0,1)	-1,67±0,36 (-2,4; -0,9)
Т-критерий проксимальный отдел бедра	-1,87±0,18**** (-2,2; -1,5)	-1,99±0,2**** " (-2,4; -1,5)	-0,69±0,21 (-1,1; -0,2)	-0,86±0,27 (-1,4; -0,2)
	-1,28±0,34 (-2,2; -0,3)	-2,01±0,19**** (-2,4; -1,6)	-0,34±0,28 (-0,9; 0,2)	-0,83±0,23 (-1,3; -0,3)
Т-критерий шейка бедра	-2,01±0,19**** (-2,4; -1,6)	-2,11±0,22** (-2,5; -1,6)	-0,53±0,38 (-1,4; 0,3)	-0,99±0,29 (-1,6; -0,4)
	-1,52±0,41 (-2,6; -0,3)			

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,005; \*\*\*\* - p<0,001 по сравнению с данными группы контроля;  
 " - p<0,05; "" - p<0,01 по сравнению с пациентками подгруппы перименопаузы.

ночника и уровнем маркера костного метаболизма b-СТХ:  $r=-0,452$ ,  $p=0,002$ . Статистически значимая отрицательная корреляция отмечена также в подгруппе постменопаузальных женщин:  $r=-0,489$ ,  $p=0,003$ . Это позволяет полагать, что наличие СД 1-го типа в анамнезе усугубляет нарушения костного гомеостаза, тем самым способствуя развитию остеопороза в поздние сроки постменопаузы.

Анализ данных в отношении маркеров метаболизма костной ткани у женщин показал статистически значимую связь между длительностью СД 1-го типа с уровнем b-СТХ и Т-критерием, измеренным в области поясничного отдела позвоночника. Это свидетельствует о том, что и маркеры костного метаболизма, и DXA являются независимыми факторами, указывающими на наличие изменений в костной ткани, что может иметь большое значение для ранней диагностики и оценки эффективности проводимой терапии [6, 7].

Объяснить наличие нарушений костного ремоделирования только ранним дебютом СД 1-го типа, при котором, как правило, пациенты не успевают набрать пиковую костную массу, невозможно, так как у части пациентов с СД с дебютом заболевания после 30 лет все равно определяется снижение показателей МПК [1]. В связи с чем была выдвинута гипотеза об аутоиммунном генезе нарушения процессов ремоделирования кости при СД 1-го типа, основанная на выявлении значительного снижения МПК [7].

## Заключение

Результаты данного исследования показывают, что изменения в костном метаболизме у большей части обследованных пациенток связаны с

подавлением костеобразования и, в значительно меньшей степени, с резорбцией костной ткани, ускоряющейся в период поздней перименопаузы и продолжающейся аналогичными темпами в первые годы постменопаузы со снижением интенсивности потери костной массы в последующем.

## Литература/References

1. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif. Tissue Int.* 2009; 84(1): 45-55.
2. Pramojanee S.N., Phimpilai M., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts. *Endocr. Res.* 2014; 39(4): 144-51.
3. Соловьёва-Савоярова Г.Е., Дрожжина В.А. Эстрогены и некариозные поражения зубов. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012. [Soloveva-Savoyarova G.E., Drozhzhina V.A. Estrogens and non-carious lesions of teeth. St. Petersburg: I.I. Mechnikov SZGMU; 2012. (in Russian)]
4. Farr J.N., Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone.* 2016; 82: 28-34.
5. Hough F.S., Pierroz D.D., Cooper C., Ferrari S.L.; IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174(4): R127-38.
6. AL-Hariri M. Sweet bones: the pathogenesis of bone alteration in diabetes. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: ID 6969040.
7. Starup-Linde J., Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - a systematic review. *Bone.* 2016; 82: 69-78.

Поступила 09.11.2017

Принята в печать 22.12.2017

Received 09.11.2017

Accepted 22.12.2017

### Сведения об авторе:

Сафарова Саин Саттар кызы, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней III, лечебно-профилактический факультет II, Азербайджанский медицинский университет. Адрес: AZ1000, Азербайджанская Республика, Баку, ул. С. Вургун, д. 23. Телефон: (+994) 50-520-05-55. E-mail: sainsafarova@gmail.com. [http:// orcid.org/0000-0002-7131-3878](http://orcid.org/0000-0002-7131-3878)

### About the author:

Safarova, Sain S., MD, associate professor of the Department of Internal Diseases III, medical-prophylactic faculty II, Azerbaijan Medical University. AZ1000, Republic of Azerbaijan, Baku, S. Vurgun str. 23. Tel.: +994505200555. E-mail: sainsafarova@gmail.com. [http:// orcid.org/0000-0002-7131-3878](http://orcid.org/0000-0002-7131-3878)

© Коллектив авторов, 2018

О.М. БОКАЧ, Д.А. НИАУРИ, А.В. ТИШКОВ, С.А. СЕЛЬКОВ

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ P16 И KI67 У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЦЕРВИЦИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

**Цель исследования.** Изучить особенности экспрессии p16 и Ki67 у женщин с аномальной кольпоскопической картиной и хроническим цервицитом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией.  
**Материал и методы.** Материалом послужило отделяемое мочеполовых органов, биоптаты тканей шейки матки женщины с диагнозом «хронический цервицит». Выполнялось микроскопическое исследование мазков из уретры, влагалища и цервикального канала с окраской по Граму, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, культуральное исследование цервиковагинального отделяемого, онкоцитологическое исследование эпителия шейки матки, гистологическое и иммуногистохимическое исследование p16 и Ki67 тканей шейки матки.

**Результаты.** Установлено, что у женщин с хроническим цервицитом ассоциация вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска с *Chlamidia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* повышает частоту экспрессии Ki67 в 2/3 эпителия шейки матки в четыре раза в сравнении с аналогичным показателем при ассоциации ВПЧ высокого онкогенного риска с *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma urealyticum*.

**Заключение.** При обнаружении аномальной кольпоскопической картины у женщин с хроническим цервицитом с целью дифференциальной диагностики степени тяжести цервикальной неоплазии гистологическое исследование тканей шейки матки необходимо дополнять исследованием экспрессии Ki67.

**Ключевые слова:** цервицит, неоплазия, иммуногистохимические маркеры, урогенитальная инфекция.

**Вклад авторов.** Бокач О.М., Ниаури Д.А., Тишков А.В., Сельков С.А.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бокач О.М., Ниаури Д.А., Тишков А.В., Сельков С.А. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров p16 и Ki67 у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2018; 9: 85-90.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.85-90>

O.M. BOKACH, D.A. NIAURI, A.V. TISHKOV, S.A. SELKOV

## FEATURES OF THE EXPRESSION OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS P16 AND KI67 IN WOMEN WITH CHRONIC CERVICITIS ASSOCIATED WITH BACTERIAL AND VIRAL INFECTIONS

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology

**Objective.** To investigate the features of the expression of P16 and Ki67 in women with an abnormal colposcopic pattern and chronic cervicitis associated with bacterial and viral infections.

**Material and methods.** The materials were genitourinary discharge and cervical biopsy samples from women diagnosed with chronic cervicitis. The investigators made microscopic examination of Gram stained smears from the urethra, vagina, and cervical canal, as well as culture and RT-PCR assay of cervicovaginal secretions, cervical cancer cytology, and p16 and Ki-67 histological and immunohistochemical studies of cervical tissues.

**Results.** In women with chronic cervicitis, the association of high oncogenic risk human papillomavirus (HPV) with *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* was found to increase the frequency of Ki-67 expression in two thirds of the cervical epithelium by 4 times as compared to that of high oncogenic risk HPV with *Mycoplasma hominis* and/or *Ureaplasma urealyticum*.

**Conclusion.** When the abnormal colposcopic pattern is detected in women with chronic cervicitis, a histological study of cervical tissues should be complemented with Ki-67 expression examination for the differential diagnosis of the severity of cervical neoplasia.

**Keywords:** *cervicitis, neoplasia, immunohistochemical markers, urogenital infection.*

**Authors' contributions.** Bokach O.M., Niauri D.A., Tishkov A.V., Selkov S.A.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

*For citations: Bokach O.M., Niauri D.A., Tishkov A.V., Selkov S.A. Features of the expression of the immunohistochemical markers P16 and Ki67 in women with chronic cervicitis associated with bacterial and viral infections. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (9): 85-90. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.85-90>*

Воспалительные заболевания шейки матки составляют 60–70% среди всех случаев инфекционно-воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [1]. Они снижают защитные свойства цервикального канала и могут способствовать развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, невынашиванию беременности, повышению риска внутриутробного инфицирования плода, послеродовых и послеабортных гнойно-септических осложнений, риска развития неопластических процессов шейки матки. Результаты исследований показали, что воспалительный процесс в многослойном плоском и цилиндрическом эпителии шейки матки, обусловленный бактериальными и вирусными инфекциями, способствует развитию дисплазии и рака шейки матки.

Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в развитии дисплазии и рака шейки матки доказана [2, 3]. При этом цервициты, ассоциированные с бактериальной флорой, способствуют инфицированию ВПЧ.

Согласно статистике ВОЗ, ежегодно в России регистрируется 15000 новых случаев рака шейки матки [4]. В 2015 году в Российской Федерации показатель заболеваемости раком шейки матки составил 15,2, смертности – 5,2. В структуре онкопатологии у женщин рак шейки матки продолжает занимать третье место [5]. Несмотря на существующий скрининг, в России за последние 10 лет среднегодовой прирост смертности от рака шейки матки составил 7,22% [5]. Поэтому актуально обоснование методов обследования, позволяющих расширить группу риска по развитию неопластических процессов шейки матки с целью их дальнейшего наблюдения.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров p16 и Ki67 в эпителии шейки матки у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией.

## Материал и методы исследования

Отделяемое мочеполовых органов, биоптаты тканей шейки матки 73 женщин в возрасте от 22 до 48 лет с верифицированным диагнозом «хронический цервицит», у которых по данным микробиологического исследования цервиковагинального отделяемого была обнаружена бактериальная, вирусная, бактериально-вирусная инфекция.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 22–48 лет; аномальная кольпоскопическая

картина; установленный диагноз хронического цервицита на основании клинико-лабораторного исследования.

Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 48 лет; острый воспалительный процесс в области половых органов; беременность; кровотечение неясной этиологии; онкологические заболевания; тяжелая соматическая патология; деструкция шейки матки в анамнезе.

Всем женщинам было проведено клинико-лабораторное обследование согласно приказу Минздравсоцразвития № 572н от 01.11.2012 г.: микроскопическое исследование мазков из уретры, влагалища и цервикального канала с окраской по Граму, исследование цервиковагинального отделяемого микробиологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для проведения ПЦР в режиме реального времени (ПЦР–РТ) (с указанием числа копий) с целью идентификации ДНК *Chlamidia trachomatis* (*Chl. trachomatis*), *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*), *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *Trichomonas vaginalis* (*T. Vaginalis*), вируса простого герпеса (Herpes simplex (HSV)) I и II типа, Cytomegalovirus (CMV), Virus Epshtein-Barra, ВПЧ материал из цервикального канала получали зондом универсальным ЗГУ «ЦМ» (производитель ООО «ЦентрМед») и помещали в специальные стерильные пробирки с транспортной средой Эппендорф. Выявление возбудителей инфекций (за исключением ВПЧ) проводили методом ПЦР–РТ с использованием диагностической системы Cobas 4800 (производитель Roche Diagnostics Швейцария). Выявление и типирование ВПЧ высокого (HPV High) онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-й типы) и низкого онкогенного риска (HPV Low – 6, 11-й типы) проводили методом ПЦР–РТ с гибридационно-флуоресцентной детекцией и использованием диагностических систем «Ампли-Сенс ВПЧ ВКР генотип-FL» (производитель «ИнтерЛабСервис», Россия).

Для проведения культурального исследования забор материала из цервикального канала и влагалища осуществляли специальными микробиологическими тампонами – тупферами Transystem (производство Soranitalia, Италия). После этого тампон – тупфер помещали в одноименный контейнер для бактериологического исследования и отправляли в лабораторию, где проводился посев на питательные среды для получения изолированных колоний: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterococcus spp.*,

*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenis*), *Candida albicans* (*C. albicans*) по стандартной методике.

Всем женщинам проводилось онкоцитологическое исследование эпителия шейки матки с заключением по системе Бетесда 2003 года и кольпоскопическое исследование, результаты которого протоколировались согласно действующей международной терминологии, принятой в Рио-де-Жанейро в 2011 году. Диагноз хронического цервицита устанавливался при обнаружении в отделяемом эндцервикса более 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения светового микроскопа при просмотре более чем пяти полей зрения при 1000-кратном увеличении и наличии слизисто-гнойных выделений из цервикального канала на протяжении более двух месяцев [6]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки были верифицированы данными цитологического исследования эпителия шейки матки и гистологического исследования биопсии тканей шейки матки. Биопсия тканей шейки матки проводилась под контролем кольпоскопии по показаниям: аномальная кольпоскопическая картина и получение цитологических мазков типа HSIL (высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения), ASC-H (атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения), ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения). В полученном при биопсии материале было определено распределение p16 и Ki67 в эпителии шейки матки по слоям: в базальном слое, в 1/3 эпителиального пласта и в 2/3 эпителиального пласта шейки матки. Показатель экспрессии Ki67 оценивался как отношение клеток эпителия шейки матки с прокрашенными ядрами к общему числу клеток с неокрашенными ядрами в одном поле зрения при 400-кратном увеличении, выраженное в % по следующим критериям: показатель Ki-67 5%, 10–15%, 15% и более.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью специализированного пакета по статистической обработке данных Statistica for Windows. Критерий  $\chi^2$  применялся для таблицы сопряженности в случаях, когда ожидаемые значения были не менее 10. В остальных случаях применялся точный критерий Фишера. За критерий статистической достоверности получаемых выводов брали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

Из 73 обследованных женщин были выделены группы с различными вариантами сочетания вирусной и бактериальной флоры. Варианты сочетания микрофлоры представлены в табл. 1.

Сравнительная оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров проводилась в тех группах женщин, инфицированных ВПЧ или HSV II, где одинаковое сочетание микроорганизмов встреча-

лось не менее пяти раз. Таким образом, в исследование включили 41 женщину, а сравнение групп проводилось в следующих вариантах сочетания инфекций:

HPV Low + *M. hominis*/*U. urealyticum* ( $n=13$ );  
 HPV High + *Chl. trachomatis* ( $n=6$ );  
 HPV High + *M. genitalium* ( $n=7$ );  
 HPV High + *M. hominis*/*U. urealyticum* ( $n=5$ );  
 HPV High + HPV Low ( $n=5$ );  
 HSV II+ кишечная флора: *E.coli*, *Enterococcus spp.* ( $n=5$ ).

Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в распределении p16 в слоях эпителия шейки матки были получены при сравнении следующих ассоциаций микроорганизмов (табл. 2):

HPV High + *M.genitalium* – HPV Low + *M. hominis*/*U urealyticum* ( $p=0,04$ ).

В данном варианте сравнения экспрессия p16 достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) определялась в 2/3 эпителиального слоя шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, в сравнении с женщинами, инфицированными ВПЧ низкого онкогенного риска, что согласуется с данными литературы, указывающими на роль ВПЧ высокого онкогенного риска в развитии дисплазии и рака шейки матки [2]. В остальных вариантах сравнения достоверных различий в распределении p16 в слоях эпителия шейки матки получено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе показателя экспрессии Ki67 у женщин исследуемых групп (1–6) статистически достоверных различий получено не было. Во всех вариантах сравнения  $p > 0,05$ .

Таким образом, женщины с хроническим цервицитом и ассоциацией ВПЧ высокого онкогенного риска с условно-патогенными микоплазмами, вирусом простого герпеса II типа с кишечной флорой (*E. coli*, *Enterococcus spp.*) и женщины с ассоциацией ВПЧ высокого онкогенного риска с облигатными возбудителями инфекции (*Chl. trachomatis*, *M. genitalium*) имеют сопоставимую частоту экспрессии p16 в слоях эпителия шейки матки и показатель экспрессии Ki67.

При анализе распределения Ki67 в слоях эпителия шейки матки достоверные различия ( $p < 0,05$ ) были получены в следующих вариантах сравнения:

1. HPV High+*Chl. trachomatis* – HPV High + *M. hominis*/*U. urealyticum*;  
 2. HPV High+*M. genitalium* – HPV High + *M. hominis*/*U. urealyticum*.

Результаты сравнения представлены на рисунке, из которого видно, что у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска в сочетании с облигатными возбудителями инфекции (*Chl. trachomatis*, *M. genitalium*), достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) экспрессия Ki67 определяется в 2/3 эпителиального пласта шейки матки (100%) в сравнении с женщинами, инфицированными условно-патогенными микоплазмами (25%), у которых экспрессия Ki67 чаще определяется в 1/3 эпителия шейки матки ( $p < 0,05$ ).

В других вариантах сравнения, в том числе при сравнении HPV High + *Chl. trachomatis* с HPV High + *M. genitalium*, достоверных различий в распреде-

Таблица 1. Ассоциации микроорганизмов влагалища у женщин с хроническим цервицитом

Название микроорганизма	HSV II	HPV High	CMV	<i>Chl. trachomatis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis/U. urealyticum</i>	<i>T. vaginalis</i>	<i>Str. pyogenis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli/Enterococcus spp.</i>
HPV Low	1 1,4%	5 6,8%	0	4 5,5%	4 5,5%	13 17,8%	2 2,7%	1 1,4%	7 9,6%	6 8,2%
HSV II	8 11,0%	5 6,8%	0	2 2,7%	3 4,1%	3 4,1%	3 4,1%	1 1,4%	2 2,7%	5 6,8%
HPV High	-	-	0	6 8,2%	7 9,6%	5 6,8%	4 5,5%	2 2,7%	5 6,8%	3 4,1%
CMV	-	-	-	4 5,5%	0	0	1 1,4%	1 1,4%	0	1 1,4%
<i>Chl. trachomatis</i>	-	-	-	-	4 5,5%	5 6,8%	7 9,6%	4 5,5%	4 5,5%	5 6,8%
<i>M. genitalium</i>	-	-	-	-	-	4 5,5%	3 4,1%	2 2,7%	5 6,8%	5 6,8%
<i>M. hominis/U. urealyticum</i>	-	-	-	-	-	-	4 5,5%	2 2,7%	10 13,7%	15 20,5%
<i>T. vaginalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	1 1,4%	2 2,7%	3 4,1%
<i>Str. pyogenis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	5 6,8%	6 8,2%
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 6,8%
<i>E. coli/Enterococcus spp.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 2. Экспрессия p16 в эпителии шейки матки у женщин с хроническим цервицитом бактериально-вирусной этиологии

Сочетание инфекций	Распределение p16 в эпителии шейки матки	
	Базальный слой n (%)	1/3 эпителиального пласта n (%)
HPV High + <i>M. genitalium</i>	0	2 (28,6%)
HPV Low + <i>M. hominis/U. urealyticum</i>	0	8 (80,0%)
		2/3 эпителиального пласта n (%)
		5 (71,4%)
		2 (20,0%)

лении Ki67 в эпителии шейки матки получено не было ( $p > 0,05$ ).

Некоторые авторы указывают на роль хламидийной инфекции как предрасполагающего фактора заражения ВПЧ [7, 8], способствующего развитию цервикальной неоплазии [3]. С данными литературы согласуются результаты проведенного исследования: у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска в сочетании с *Chl. trachomatis*, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) экспрессия Ki67 определялась в 2/3 эпителиального пласта шейки матки в сравнении с женщинами, инфицированными условно-патогенными микоплазмами.

Согласно мнению других авторов, любой воспалительный процесс, вызванный инфекциями с половым путем передачи (*Chl. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *M. hominis*), может быть предрасполагающим фактором для последующего заражения ВПЧ из-за схожих путей передачи инфекции [9, 10], и как следствие, для развития неоплазии шейки матки. Полученные нами результаты согласуются с данным мнением. При проведении сравнительного анализа экспрессии p16 и показателя Ki67 женщины с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска, инфицированные облигатными возбудителями инфекции (*Chl. trachomatis*, *M. genitalium*), и женщины, инфицированные условно-патогенной флорой, имели сопоставимую частоту экспрессии p16 в слоях эпителии шейки матки и показатель экспрессии Ki67. Однако с данными литературы [9, 10] расходятся полученные в исследовании результаты распределения Ki67 в эпителии шейки матки. Так, у женщин, инфицированных

*Chl. trachomatis* или *M. Genitalium*, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) экспрессия Ki67 определялась в 2/3 эпителии шейки матки в сравнении с женщинами, инфицированными *U. Urealyticum*, *M. hominis*. Это может указывать на роль *Chl. trachomatis* и *M. genitalium* как предрасполагающих факторов заражения ВПЧ.

## Выводы

1. У женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска, распределение Ki67 в 2/3 эпителиального пласта шейки матки встречается в четыре раза чаще при инфицировании облигатными возбудителями инфекции, такими как *Chl. trachomatis* и *M. genitalium*, в сравнении с женщинами с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска и условно-патогенными микоплазмами (*M. hominis/U. realyticum*).

2. Женщины с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска в сочетании с *Chl. trachomatis* и/или *M. Genitalium*, должны быть отнесены в группу риска по развитию неопластических процессов шейки матки.

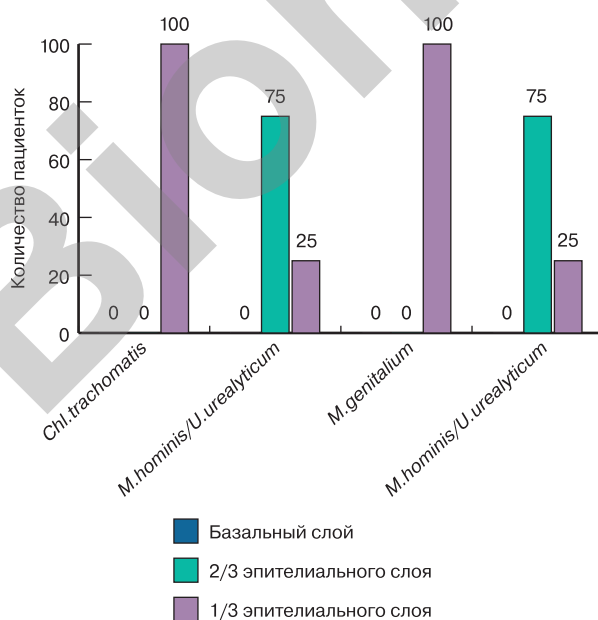
3. При обнаружении ассоциаций ВПЧ и вируса простого герпеса II типа с бактериальной флорой у женщин с хроническим цервицитом необходимо рекомендовать проведение терапии, направленной на создание нормоценоза влагалища.

4. При обнаружении аномальной кольпоскопической картины у женщин с хроническим цервицитом с целью дифференциальной диагностики степени тяжести неоплазии гистологическое исследование тканей шейки матки необходимо дополнять исследованием экспрессии Ki67. Полученные данные позволят составить индивидуальный план ведения женщин с неоплазией легкой степени на фоне хронического цервицита в зависимости от репродуктивных планов и помогут снизить количество необоснованных хирургических воздействий на шейку матки.

## Литература/References

1. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Додова Е.Г., Гасанова Г.Ф. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифических вагинитов и цервицитов (результаты неинтервенционного исследования «Баланс»). *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 70-7.
2. Мальцева Л.И., Фаррахова Л.Н., Ахметзянова А.В. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки. *Практическая медицина*. 2012; 9: 73-6.
3. Петрова Г.В. Рак шейки матки. Динамика основных статистических показателей. В кн.: *Материалы национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»*. М.; 2016: 134.
4. Рак шейки матки: статистика и прогнозы выживаемости. [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-sheyki-matki-statistika-i-prognozy-vyzhivaemosti.html> Дата обращения: 04.07.2016.
5. Aromseree S., Chaiwongkot A., Ekalaksananan T., Kongyingyoes B., Patarapadungkit N., Pientong C. The three most common human papillomavirus oncogenic types and their integration state in Thai women with cervical precancerous lesions and carcinomas. *J. Med. Virol.* 2014; 86(11): 1911-9.

Рисунок. Экспрессия Ki67 в эпителии шейки матки у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ВПЧ высокого онкогенного риска, в сочетании с *Chl. trachomatis*, *M. genitalium*, *M.hominis/U.urealyticum*, %





6. Соколовский Е.В., Лиознов Д.А., Корнеев И.А., Савичева А.М. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП). Айламазян Э.К., ред. СПб.; 2014. 120с.
7. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 35: 28-33.
8. Silva J., Cerqueira F., Ribeiro J., Sousa H., Osório T., Medeiros R. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. Arch. Gynecol. Obstet. 2013; 288(3): 627-33.
9. Кузнецикова Т.В., Лысенко О.В., Игликов В.А. Ассоциация урогенитальных микоплазм с воспалительными процессами мочеполовых органов у женщин. В кн.: Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 27-30 октября 2009г. Казань; 2009: 84.
10. Farag M.A.E., Morad A.W.A., Azzazi A., Fayed S.M., Eldin A.K.Z. Association between genital mycoplasma and cervical squamous cell atypia. Middle East Fertil. Soc. J. 2013; 18(4): 241-5.

Поступила 05.10.2017

Принята в печать 27.10.2017

Received 05.10.2017

Accepted 27.10.2017

**Сведения об авторах:**

Бокач Ольга Михайловна, акушер-гинеколог ООО «Центр планирования семьи «Медика».

Адрес: 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Мориса Тореза, д. 72. Телефон: 8 (911) 745-96-31. E-mail: Olga.bokach634@yandex.ru

Сельков Сергей Алексеевич, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий Института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (921) 955-30-45. E-mail: selkovsa@mail.ru

Ниаури Дарико Александровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: 8 (921) 919-69-50. E-mail: d.niauri@mail.ru

Тишков Артем Валерьевич, к.ф.-м.н., доцент, зав. кафедрой физики, математики и информатики 1-го Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Телефон: 8 (921) 952-91-85. E-mail: artem.tishkov@gmail.com

**About the authors:**

Bokach, Olga M., obstetrician-gynecologist, Family Planning Center "Medica".

194017, Russia, St. Petersburg, Maurice Thorez Avenue 72. Tel.: +79117459631. E-mail: Olga.bokach634@yandex.ru

Selkov, Sergey A., professor, head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions of the D.I. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology.

199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line 3. Tel.: +78129553045. E-mail: selkovsa@mail.ru

Niauri Dariko Aleksandrovna, professor, head of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of the medical faculty of St. Petersburg State University.

199034, Russia, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line 3. Tel.: +79219196950. E-mail: d.niauri@mail.ru

Tishkov Artem Valerievich, associate professor, head of Physics, Mathematics and Informatics Department of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

197022, Russia, St. Petersburg, St. L. Tolstoy, 6-8. Tel.: +79219529185. E-mail: artem.tishkov@gmail.com

© Коллектив авторов, 2018

Г.Т. СУХИХ<sup>1</sup>, Л.А. АШРАФЯН<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>1</sup>, И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>,  
Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>3</sup>, Л.В. СУТУРИНА<sup>4</sup>, С.П. СЕЛИВАНОВ<sup>5</sup>, Т.Н. ЛЕОНИДОВА<sup>6</sup>,  
В.Б. ЦХАЙ<sup>7</sup>, В.Е. РАДЗИНСКИЙ<sup>8</sup>, И.М. ОРДИЯНЦ<sup>8</sup>, Т.Н. БЕБНЕВА<sup>8</sup>,  
И.Д. ЕВТУШЕНКО<sup>5</sup>, В.В. УДУТ<sup>9</sup>, Н.В. КУЛАГИНА<sup>10</sup>, А.Н. БАРАНОВ<sup>11</sup>,  
Р.Ш. ХАСАНОВ<sup>3</sup>, В.А. ГУРЬЕВА<sup>12</sup>, И.В. ШАМИНА<sup>13</sup>, Л.Ю. КАРАХАЛИС<sup>14</sup>, Е.Л. МУЙЖНЕК<sup>15</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ДИИНДОЛИЛМЕТАНА У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ (CIN 1–2)

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск, Россия

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

<sup>6</sup>Министерство здравоохранения Пермского края, Пермь, Россия

<sup>7</sup>Краснодарский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

<sup>8</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

<sup>9</sup>НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Россия

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>11</sup>Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>12</sup>Краевая консультативная поликлиника КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул, Россия

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>14</sup>ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

<sup>15</sup>АО МираксБиоФарма, Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучение эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев цервикон-ДИМ (дииндолилметан) у пациенток с гистологически подтвержденными неопластическими процессами шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазией 1–2-й степени (CIN 1–2).

**Материал и методы.** В рандомизированное исследование были включены 160 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, период наблюдения составил 3 месяца. Проводился анализ клинико-лабораторных данных, оценивалась эффективность и безопасность лечения с применением препарата цервикон-ДИМ по сравнению с плацебо.

**Результаты.** Показано, что препарат цервикон-ДИМ способствует элиминации папилломавирусной инфекции, а также регрессу неопластических процессов шейки матки слабой и умеренной степени (CIN 1–2).

**Заключение.** Пациенткам с папилломавирусной инфекцией, а также с CIN 1–2 целесообразно назначение цервикон-ДИМ по 1 суппозиторию (100 мг) 2 раза в день в течение 3 месяцев.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, цервикон-ДИМ.

**Вклад авторов.** Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Леонидова Т.Н., Цхай В.Б., Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Бебнева Т.Н., Евтушенко И.Д., Удут В.В., Кулагина Н.В., Баранов А.Н., Хасанов Р.Ш., Гурьева В.А., Шамина И.В., Карахалис Л.Ю., Муйжнек Е.Л.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В., Селиванов С.П., Леонидова Т.Н., Цхай В.Б., Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Бебнева Т.Н., Евтушенко И.Д., Удут В.В., Кулагина Н.В., Баранов А.Н., Хасанов Р.Ш., Гурьева В.А., Шамина И.В., Карахалис Л.Ю., Муйжнек Е.Л. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–8. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>

G.T. SUKHNIK<sup>1</sup>, L.A. ASHRAFYAN<sup>1</sup>, V.I. KISELEV<sup>1</sup>, I.A. APOLIKHINA<sup>1,2</sup>,  
L.I. MALTSEVA<sup>3</sup>, L.V. SUTURINA<sup>4</sup>, S.P. SELIVANOV<sup>5</sup>, T.N. LEONIDOVA<sup>6</sup>,  
V.B. TSKHAI<sup>7</sup>, V.E. RADZINSKY<sup>8</sup>, I.M. ORDIYANTS<sup>8</sup>, T.N. BEBNEVA<sup>8</sup>,  
I.D. EVTUSHENKO<sup>5</sup>, V.V. UDUT<sup>9</sup>, N.V. KULAGINA<sup>10</sup>, A.N. BARANOV<sup>11</sup>,  
R.Sh. KHASANOV<sup>3</sup>, V.A. GURYEVA<sup>12</sup>, I.V. SHAMINA<sup>13</sup>, L.Yu. KARAKHALIS<sup>14</sup>, E.L. MUYZHNEK<sup>15</sup>

## INVESTIGATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF A DIINDOLYLMETHANE-BASED DRUG IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADES 1-2 (CIN 1-2)

<sup>1</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>4</sup>Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences,  
Irkutsk, Russia

<sup>5</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

<sup>6</sup>Ministry of Health of the Perm Territory, Perm, Russia

<sup>7</sup>V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

<sup>8</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>9</sup>E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center,  
Tomsk, Russia

<sup>10</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>11</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>12</sup>Territorial Consultative Polyclinic, Territorial Clinical Hospital, Barnaul, Russia

<sup>13</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

<sup>14</sup>Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University,  
Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

<sup>15</sup>AO MiraxBioFarma, Moscow, Russia

**Objective.** To investigate the efficacy and safety of the vaginal suppositories Cervicon-DIM (diindolylmethane) in patients with histologically confirmed neoplastic processes of the cervix uteri – cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2).

**Subject and methods.** The randomized study enrolled 160 patients aged 18 to 45 years; the follow-up period was 3 months. The investigators analyzed clinical and laboratory data and evaluated the efficacy and safety of treatment with Cervicon-DIM versus placebo.

**Results.** Cervicon-DIM was shown to contribute to the elimination of human papillomavirus infection and to the regression of mild and moderate neoplastic processes of the cervix uteri (CIN 1-2).

**Conclusion.** It is appropriate to prescribe Cervicon-DIM as one suppository (100 mg) twice daily for 3 months to patients with human papillomavirus infection and those with CIN 1-2.

**Key words:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervix uteri, Cervicon-DIM.

**Authors' contributions.** Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhai V.B., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Bebnova T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Guryeva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu., Muzhnek E.L.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

For citations: Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V., Selivanov S.P., Leonidova T.N., Tskhai V.B., Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Bebnova T.N., Evtushenko I.D., Udut V.V., Kulagina N.V., Baranov A.N., Khasanov R.Sh., Guryeva V.A., Shamina I.V., Karakhalis L.Yu., Muzhnek E.L. Investigation of the efficacy and safety of a diindolylmethane-based drug in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018; (9): 91-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.91-98>

Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки (ШМ), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), продолжает оставаться актуальным в связи с ростом диагностируемых предраковых и раковых процессов ШМ и отсутствием специфического лечения ВПЧ-инфекции.

Согласно критериям ВОЗ, рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США, а также и Европейским рекомендациям, для лечения CIN 2–3 применяют эксцизионные методы хирургического вмешательства [1, 2]. Однако до настоящего времени не существует единого мнения по тактике ведения пациенток с CIN 1–2 ввиду высоковер-

ятного регресса данной патологии. В связи с этим представляется актуальной разработка оптимальных схем системной и местной фармакологической коррекции предраковых заболеваний шейки матки с помощью препаратов, таргетно воздействующих на патогенез цервикальных дисплазий и механизмы их последующей опухолевой трансформации.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что субстанция дииндолилметан (ДИМ), являясь веществом с мультитаргетной противоопухолевой активностью, эффективно блокирует молекулярные механизмы патологической пролиферации и малигнизации ВПЧ-инфицированных клеток цервикального эпителия [3–5]. Противоопухолевая активность ДИМ в отношении ВПЧ-инфицированных клеток эпителия ШМ была подтверждена в экспериментах *in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях [6, 7].

С учетом противоопухолевых свойств ДИМ был создан препарат цервикон-ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные». Интравагинальный способ применения препарата позволяет увеличить концентрацию активного вещества в инфицированных тканях шейки матки, а также свести к минимуму отрицательное системное воздействие препарата.

Цель: изучение эффективности и безопасности препарата цервикон-ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» у пациенток с диагнозом CIN 1–2 в рамках двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования III фазы.

## Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 17 медицинских учреждениях России. В задачи исследования входили:

Оценка эффективности препарата цервикон-ДИМ в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии слабой и средней степени (CIN 1–2).

Регистрация нежелательных явлений при интравагинальном применении препарата цервикон-ДИМ.

В исследовании было предусмотрено 2 периода: период скринингового обследования – до 45 дней и период активной терапии (амбулаторное лечение) – 90 дней. В период скрининга, после подписания пациентками формы информированного согласия на участие в исследовании, оценивались критерии включения и исключения в исследование. На 1-м визите 160 пациенток, отвечающие критериям включения, были рандомизированы в 2 группы по 80 пациенток в каждую. Каждой пациентке присваивался рандомизационный номер методом генерации случайных чисел с использованием статистической программы SPSS Statistics 19.0. Рандомизация производилась слепым централизованным методом.

Исследуемый препарат цервикон-ДИМ назначался пациенткам первой группы в дозе 200 мг/сут (1 суппозиторий 100 мг дважды в сутки). Пациентки второй группы получали плацебо (1 суппозиторий с плацебо дважды в сутки). Выбор дозы препарата цервикон-ДИМ 200 мг/сут и длительность применения были обоснованы результатами ранее про-

веденного клинического исследования II фазы [7], по данным которого было установлено, что доза в 200 мг/сут является более эффективной.

В исследовании было предусмотрено 3 визита пациенток, во время которых проводилась оценка параметров эффективности и безопасности. Данное исследование было проведено как двойное слепое. Исследователи и пациентки не обладали информацией о приеме в ходе исследования активного препарата или плацебо.

Параметры эффективности: доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1–2 через 3 месяца после начала применения препарата цервикон-ДИМ на основании результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки.

Параметры безопасности: регистрация нежелательных явлений (НЯ) и случаев приема сопутствующих препаратов на всем протяжении исследования.

Основные критерии включения: наличие письменного информированного согласия об участии в данном исследовании; способность выполнять процедуры, предусмотренные Протоколом исследования; кольпоскопическая картина поражений шейки матки на фоне зоны трансформации I и II типа; возраст 18–45 лет; диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1–2-й степени (CIN 1–2), верифицированный гистологически; согласие использовать барьерный метод контрацепции (презерватив) в течение всего срока исследования.

Критерии исключения: площадь участков дисплазии цервикального эпителия менее 1 см<sup>2</sup>; необходимость проведения хирургического лечения либо иных хирургических вмешательств на шейке матки; тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой или нервной систем, психические заболевания, почечная и печеночная недостаточность или иные тяжелые заболевания и/или физические состояния, которые, по мнению исследователя, делают невозможным участие пациентки в исследовании; инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления; нарушения свертываемости крови; аллергические реакции на йодсодержащие препараты в анамнезе; цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3-й степени (CIN 3), либо карцинома ШМ *in situ*; положительные тесты RW или ВИЧ; злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость; злокачественные новообразования любой локализации; прием какого-либо экспериментального препарата за 30 дней или пять периодов полувыведения (в зависимости от того, какая величина больше) до приема первой дозы исследуемого препарата; беременность, период грудного вскармливания; девственность.

## Результаты исследования

По основным демографическим показателям (возраст, рост, масса тела, индекс массы тела) группы исследования не различались, что позволяло объединить их для анализа согласно задачам исследования. Значимость отличий составила 0,250;

0,385; 0,256 и 0,318 соответственно (t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей).

Значимых различий в характеристиках исходного состояния – данных гинекологического анамнеза (возраст менархе, длительность менструаций, интервал между менструациями, возраст начала половой жизни) выявлено не было (0,995; 0,277 и 0,500, соответственно).

Всем пациенткам проводили стандартное гинекологическое обследование: микроскопия мазка, цитологическое исследование мазков с шейки матки, ВПЧ-тест, кольпоскопия, биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптатов шейки матки.

После завершения скрининга из исследования выбыло: из группы плацебо – 2 пациентки, из группы цервикон-ДИМ – 7.

У всех пациенток 1-й и 2-й групп перед исследованием был выявлен вирус папилломы человека

(ВПЧ), который определялся методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Результаты генотипирования показали, что из высокоонкогенных типов ВПЧ превалировал 16-й тип (26%), на втором месте – 18-й тип (8%) и в равных количествах 33-й и 39-й типы (по 7%), из низкоонкогенных – ВПЧ 11-го типа. Результаты представлены на рис. 1 и 2.

Во всех группах проводился цитологический контроль, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты цитологического исследования шейки матки (на скрининге)

Норма	31	38%	34	42%
Патология	49	62%	46	58%

При кольпоскопии у всех пациенток выявлена зона трансформации 1-го и 2-го типа. Слабовыраженные и

Рис. 1. Спектр типов ВПЧ в группе Цервикон-ДИМ, %

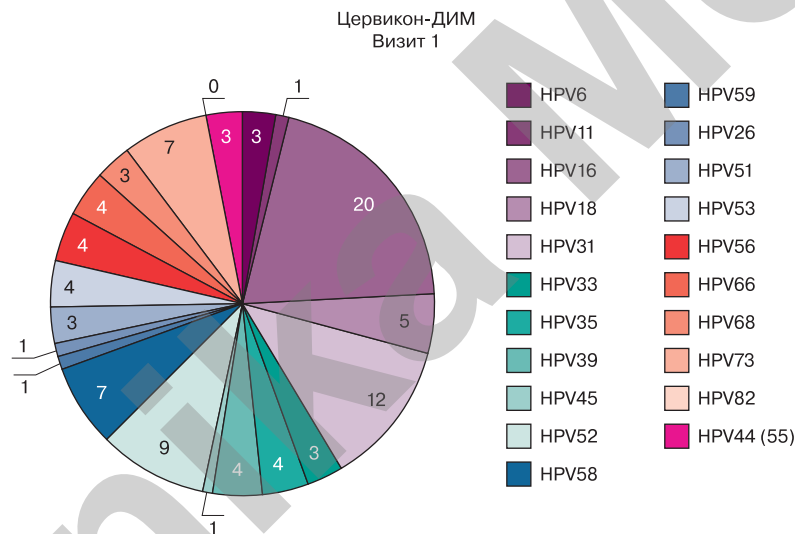
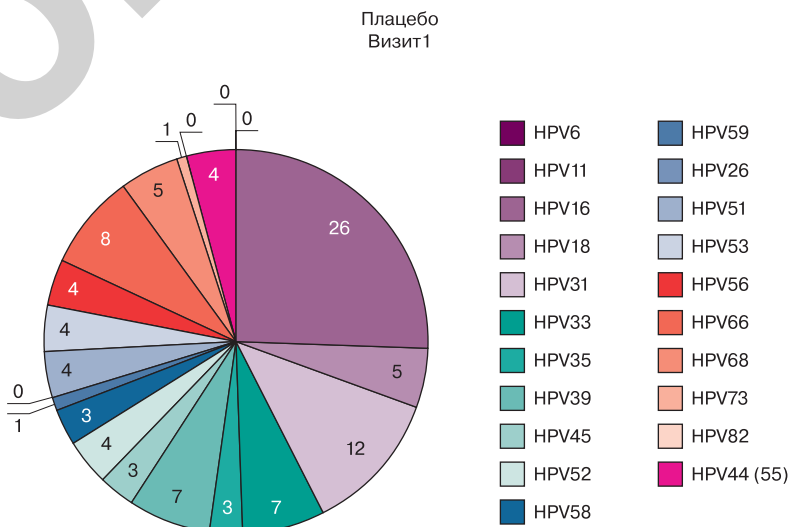


Рис. 2. Спектр типов ВПЧ в группе плацебо, %



выраженные изменения при кольпоскопии наблюдались во всех случаях, что позволило всем участницам исследования выполнить биопсию.

Результаты кольпоскопического исследования шейки матки в группах исследования представлены ниже (табл. 2).

Биопсия шейки матки проводилась под кольпоскопическим контролем из наиболее измененных участков шейки матки с помощью биопсийных щипцов. Количество биоптатов составляло не менее 3, размеры биоптатов составляли от 3×3 до 5×5 мм.

Гистологические данные анализа биопсийного материала, проведенного на первом визите, представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациентки распределились по степени тяжести дисплазии равномерно в группе плацебо и цервикон-ДИМ.

После завершения периода терапии пациенткам были повторно выполнены кольпоскопическое исследование и биопсия шейки матки.

Оценка эффективности лечения проводилась по твердой конечной точке – данным гистологического изучения биоптатов шейки матки. При этом

повторная биопсия проводилась по тем же правилам, что и исходная. В случае если установить патологически измененный участок шейки матки при кольпоскопии не представлялось возможным (например, в случае нормальной кольпоскопической картины), биопсия бралась из участка, максимально близкого к месту исходной биопсии.

Основной критерий эффективности лечения был рассчитан как доля пациенток с полной или частичной регрессией CIN 1, CIN 2 через 3 месяца после начала применения препарата цервикон-ДИМ. Считалось, что произошла частичная регрессия CIN в случае, если CIN 2-й степени перешла в CIN 1-й степени (табл. 4).

По результатам сравнения эффективности терапии, определяемой по факту нормализации по данным гистологических результатов, в группах исследования через 3 месяца терапии было установлено следующее: в группе терапии цервикон-ДИМ эффективность терапии была значимо выше и составила 87,3% (95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона 76,5–94,4%), в группе плацебо – 69,7% (95% ДИ по методу Клоппера–Пирсона 57,1–80,4%) соот-

**Таблица 2. Результаты кольпоскопического исследования шейки матки (на скрининге)**

Показатель		Группа			
		Плацебо		Цервикон-ДИМ	
		Частоты	% в группе	Частоты	% в группе
Наличие любых отклонений, в том числе:	нет	0	0	0	0
	да	79	100	80	100
• изменения при обработке 3% р-ром уксусной кислоты	нет	16	20	14	18
	да	63	80	66	83
• изменения при обработке 2% р-ром Люголя	нет	6	8	5	6
	да	73	92	75	94
Дополнительные признаки отклонений	нет	54	68	48	60
	да	23	29	28	35

**Таблица 3. Распределение пациенток по степени тяжести CIN на первом визите**

	Плацебо		Цервикон-ДИМ	
	n=78	%	n=73	%
CIN 1	49	63	42	57,5
CIN 2	29	37	31	42,5
Итого:	78	100	73	100

**Таблица 4. Оценка показателей эффективности терапии через 3 месяца лечения – по данным гистологического исследования**

Эффект		Цервикон-ДИМ		Плацебо		Всего	
		Число пациенток	% в группе	Число пациенток	% в группе	Число пациенток	% в группе
Нормализация по данным гистологического обследования, 3 мес	Нет	8	12,7	20	30,3	28	21,7
	Да	55	87,3	46	69,7	101	78,3

ветственно ( $p=0,013$  – точный критерий Фишера,  $p=0,015$  – критерий  $\chi^2$ ).

Гистологическое исследование на 3-м визите выполнено 63 пациенткам из группы цервикон-ДИМ и 66 пациенткам из группы плацебо. Исследование не выполнялось по причине отказа пациентки или выбывания из исследования.

Одной из задач данного исследования была оценка НЯ. В группе плацебо НЯ (зуд, жжение) отмечались у 11,4% пациенток (9 из 79, 95% ДИ 5,3–20,5%); в группе терапии цервикон-ДИМ НЯ (зуд, жжение) отмечались у 18,7% пациенток (15 из 80 включенных в исследование, 95% ДИ 11,9–30,4%).

Значимые различия между группами по количеству пациенток, у которых было отмечено наличие НЯ, не обнаружены ( $p=0,101$  – точный критерий Фишера,  $p=0,136$  – критерий  $\chi^2$ ).

### Обсуждение

Дисплазия различной степени является предраковым заболеванием, у которого индекс малигнизации (онкологической трансформации) может достигать 50%. Анализ исходов диспластических изменений плоского эпителия шейки матки показал, что при LSIL (плоскоклеточное поражение легкой степени) регрессия наблюдается в 57%, персистенция – в 32%, прогрессия – в 11%, а развитие инвазивного РШМ происходит только в 1% случаев. В то же время при HSIL (плоскоклеточное поражение тяжелой степени) регрессия прослеживается в 32%, а малигнизация происходит более чем в 12% случаев. Согласно другим исследованиям – 91% легких дисплазий, выявленных на Пап-мазках, самопроизвольно регрессируют в течение 36 месяцев и только 3% переходят в тяжелую дисплазию [8, 9].

LSIL (также известный как CIN 1) признаны как доброкачественные поражения. Что касается CIN 2, то в настоящее время биологическая ее суть непонятна и вызывает ряд вопросов. Несмотря на доказательства различий в клинических течениях CIN 2 и CIN 3, обновленная гистопатологическая классификация Всемирной организации здравоохранения от 2014 года определила эти поражения как единое целое: плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение высокой степени (HSIL). В большинстве клинических случаях CIN 2 и CIN 3 подвергаются хирургическому лечению. Однако экзизионное удаление пораженной части ШМ увеличивает риск преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей во 2-м триместре беременности [10–13]. Поскольку это молодые, чаще нерожавшие женщины, важно избегать агрессивного хирургического вмешательства. В последние годы появляются научные данные том, что CIN 2 является неоднозначным гистологическим диагнозом, в ряде исследований продемонстрированы высокие показатели регрессии, особенно у молодых женщин [14].

Так, в проспективном когортном исследовании среди 95 женщин в возрасте от 18 до 23 лет показатель регрессии CIN 2 составлял 63%, тогда как только у 15% женщин произошла прогрессия до CIN 3 в течение трех лет [15].

В другой проспективной когорте из 5052 женщин в возрасте от 18 до 62 лет 40% поражений CIN 2 регрессировали в течение двух лет [16].

В то же время длительное динамическое наблюдение и тактика невмешательства неприемлемы для пациенток с низкой мотивацией посещать врача в условиях отсутствия в стране организованного цитологического скрининга.

В настоящее время известны соединения природного происхождения, блокирующие развитие неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях [4]. К числу таких соединений принадлежит дииндолилметан – активный компонент препарата цервикон-ДИМ. Дииндолилметан нормализует метаболизм эстрогенов, а также подавляет экспрессию и туморогенную активность вирусных онкобелков в ВПЧ-инфицированных цервикальных клетках [17]. Кроме того, дииндолилметан активизирует иммунные функции организма, повышая чувствительность клеток к противовирусному и противоопухолевому действию интерферона, а также избирательно стимулирует апоптоз вирус-инфицированных и трансформированных клеток цервикального эпителия. Таким образом, в основе терапевтического эффекта дииндолилметана лежит его способность ускорять элиминацию ВПЧ-инфицированных и трансформированных клеток шейки матки. Цервикон-ДИМ действует локально и значительно повышает вероятность регрессии CIN 1–2 по сравнению с плацебо.

Результаты клинического исследования показали, что цервикон-ДИМ при интравагинальном введении обладает высокой местной биодоступностью – 72–73% от введенной дозы ДИМ распределяется в тканях влагалища, но низкой системной абсорбцией – лишь 3–4% ДИМ выявляется в системном кровотоке. Полученные результаты исследования продемонстрировали выраженное влияние ДИМ на эрадикацию ВПЧ: при применении ДИМ в дозе 200 мг/сут эрадикация ВПЧ произошла в 70% случаев. Данные о накоплении препарата в организме и возможности его кумуляции в проведенных ранее исследованиях не выявлялись. Таким образом, цервикон-ДИМ характеризуется высоким уровнем безопасности и переносимости, что объясняется его лекарственной формой и зоной воздействия [7].

### Заключение

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности препарата цервикон-ДИМ в лечении преинвазивных заболеваний шейки матки – CIN 1–2. Курсовое применение данного препарата позволяет избежать деструктивных хирургических вмешательств, особенно у молодых нерожавших женщин, сохраняя у пациенток анатомо-функциональную целостность шейки матки и архитектуру цервикального канала. Это позволяет рекомендовать включение препарата цервикон-ДИМ в комплекс лечения преинвазивных заболеваний шейки матки, особенно у

молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

## Литература/References

1. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64(RR-03): 1-137.
2. WHO Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. *Banerjee S., Kong D., Wang Z., Bao B., Hillman G.G., Sarkar F.H.* Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat. Res.* 2011; 728(1-2): 47-66.
4. *Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auburn K., Bradlow H.L.* Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(11): 2957-64.
5. *Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemaranò N., Restivo A.M., Malanowska-Stega J., Arslan A.A.* Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116(3): 464-7.
6. *Zhu J., Li Y., Guan C., Chen Z.* Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane in human cervical cancer cells. *Oncol. Rep.* 2012; 28(3): 1063-8.
7. *Ashrafian L., Sukhikh G., Kiselev V., Paltsev M., Drukh V., Kuznetsov I., Muzhnek E., Apolikhina I., Andrianova E.* Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. *EPMA J.* 2015; 6: 25.
8. *Landy R., Pesola F., Castañón A., Sasieni P.* Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br. J. Cancer.* 2016; 115(9): 1140-6.
9. *Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K., Katki H.A., Kinney W.K., Schiffman M.* et al.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(4): 829-46.
10. *Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Stasinou S.M., Martin-Hirsch P., Bennett P., Paraskevaidis E.* Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g6192.
11. *Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M., Paraskevaidi M., Athanasiou A., Martin-Hirsch P.P.* et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD008478.
12. *Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P.* et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i3633.
13. *Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., Paraskevaidi M., Mitra A., Martin-Hirsch P.P.* et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (11): CD012847.34.
14. Cytological changes in the cervix, vagina and vulva (online). Helsinki: Finnish Medical Society Duodecim; 2016. Available at: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi) Accessed 21.11. 2016.
15. *Moscicki A.B., Ma Y., Wibbelsman C., Darragh T.M., Powers A., Farhat S., Shiboski S.* Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(6): 1373-80.
16. *Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M., Solomon D.* Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 18-25.
17. *Dalessandri K.M., Firestone G.L., Fitch M.D., Bradlow H.L., Bjeldanes L.F.* Pilot study: effect of 3,3'-diindolylmethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr. Cancer.* 2004; 50(2): 161-7.

Поступила 06.09.2018

Принята в печать 21.09.2018

Received 06.09.2018

Accepted 21.09.2018

### Сведения об авторах:

**Сухих Геннадий Тихонович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-18-00. E-mail: [gtsukhikh@mail.ru](mailto:gtsukhikh@mail.ru)

**Ашрафян Лев Андреевич**, д.м.н., академик РАН, профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44. E-mail: [levaa2004@yahoo.com](mailto:levaa2004@yahoo.com)

**Киселев Всеволод Иванович**, д.б.н., зам. директора по науке, зав. лабораторией эпигенетики Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (985) 776-31-16. E-mail: [vkis10@mail.ru](mailto:vkis10@mail.ru)

**Аполихина Инна Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач высшей категории, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации и стационаром дневного пребывания ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 531-44-44

**Мальцева Лариса Ивановна**, д.м.н., врач акушер-гинеколог, заслуженный деятель науки РФ, отличник здравоохранения, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 422012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11. Телефон: 8 (905) 314-40-51. E-mail: [laramalc@mail.ru](mailto:laramalc@mail.ru)

**Сутурина Лариса Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Адрес: Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. Телефон: 8 (3952) 29-22-07. E-mail: [lsuturina@mail.ru](mailto:lsuturina@mail.ru)

**Селиванов Сергей Петрович**, д.м.н., ассистент кафедры урологии Сибирского государственного медицинского университета, член Российского общества урологов, член Европейского общества урологов, главный врач НМУ Лечебно-диагностический центр. Адрес: Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (3822) 41-75-78. E-mail: [health@ldc.tom.ru](mailto:health@ldc.tom.ru)

**Леонидова Т.Н.**, к.м.н., врач высшей категории, гинеколог-эндокринолог, главный внештатный онкогинеколог Минздрава Пермского края.

Адрес: Россия, г. Пермь, ул. Седова, д. 8. Телефон: 8 (922) 301-52-12. E-mail: [drleonidova@mail.ru](mailto:drleonidova@mail.ru)

**Цхай Виталий Борисович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Адрес: 660022, Россия, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. Телефон: 8 (923) 287-21-34. E-mail: [tchai@yandex.ru](mailto:tchai@yandex.ru)

**Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН. Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (903) 723-22-12, 8 (495) 434-53-00. E-mail: [radzinsky@mail.ru](mailto:radzinsky@mail.ru)



Ордианц Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Телефон: 8 (926) 800-50-36. E-mail: ordiyants@mail.ru

Бибнева Тамара Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки; врач ФГБУ НМИЦЭ Минздрава России.

117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, кор. 3. Телефон: 8 (916) 518-19-64. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Евтущенко И.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2. Телефон: 8 (3822) 90-53-38. E-mail: evtushenko\_id@mail.ru

Удут В.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

Адрес: Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3. Телефон: 8 (3822) 41-88-92. E-mail: udutv@mail.ru

Кулагина Н.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Телефон: 8 (812) 303-50-00. E-mail: dr.kulagina@mail.ru

Баранов А.Н., д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Северного государственного медицинского университета.

Адрес: 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51. Телефон: 8 (182) 27-56-31. E-mail: albar@atnet.ru

Хасанов Р.Ш., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор

Казанской государственной медицинской академии, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан, главный онколог Приволжского Федерального Округа и Республики Татарстан.

Адрес: Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. Телефон: 8 (843) 267-61-51. E-mail: kgma.rf@tatar.ru

Гурьева В.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, действительный член Российской академии естественных наук, дважды лауреат премии Алтайского края в обл. науки и техники. Адрес: Россия, г. Барнаул, ул. Липидевского, д. 1. Телефон: 8 (3852) 689-622. E-mail: ag.fpk@mail.ru

Шамина И.В., к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России.

Адрес: 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12. Телефон: 8 (3821) 24-06-58. E-mail: innadocsever@rambler.ru

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

Адрес: 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. Телефон: 8 (988) 244-40-44. E-mail: lomela@mail.ru

Музыжнек Е.Л., к.б.н., директор по науке, АО МираксБиоФарма.

Адрес: Россия, Москва, Валуева ул., д. 21, стр. 125. Телефон: 8 (495) 721-20-58. E-mail: MuzyzhnekEL@ilmixgroup.ru

#### About the authors:

Sukhikh, Gennady T., MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381800. E-mail: gtsukhikh@mail.ru

Ashrafyan, Lev A., MD, Academician of RAS, Professor, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444. E-mail: levaa2004@yahoo.com

Kiselev, Vsevolod I., doctor of biological sciences, Deputy Director for Science, Head of the laboratory of epigenetics of the Institute of Oncogynecology and Mammology,

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +79857763116. E-mail: vkis10@mail.ru

Apolikhina, Inna A., MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

a doctor of the highest category, head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation and a day hospital, National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74955314444

Maltseva, Larisa I., MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department № 1, Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy

of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia. 422012, Russia, Kazan, Mushtari str. 11. Tel.: +79053144051. E-mail: laramalc@mail.ru

Suturina, Larisa V., MD, Professor of the Department of Endocrinology, State Medical University of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry

of Health of Russia, Head of the Department of Reproductive Health, Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems,

Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Russia, Irkutsk, Timiryazeva str. 16. Tel.: +73952292207. E-mail: Isuturina@mail.ru

Selivanov, Sergey P., MD, assistant of the Department of Urology, Siberian State Medical University, member of the Russian Society of Urology, member of the European

Society of Urology, chief medical officer of the NMU Medical diagnostic center. Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +73822417578. E-mail: health@dc.tom.ru

Leonidova T.N., MD, doctor of the highest category, gynecologist-endocrinologist, chief oncogynecologist of the Ministry of Health of the Perm Krai.

Russia, Perm, Sedova str. 8. Tel.: +79223015212. E-mail: drleonidova@mail.ru

Tskhay, Vitaly B., MD., prof., Head of Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University named

after V.F. Voyno-Yasenetsky. 660022, Russia, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka str. 1. Tel.: +79232872134. E-mail: tchai@yandex.ru

Radzinskiy, Viktor E., Doctor of Medicine, professor, Honored Researcher of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, vice-

president of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical

Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, subdivision of the Ministry of Education and Science of Russia; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology

and Reproductive Medicine of the Advanced Medical Training Faculty of the Peoples' Friendship University of Russia.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79037232212. E-mail: radzinsky@mail.ru

Ordiyants, Irina M., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 6. Tel.: +79268005036. E-mail: ordiyants@mail.ru

Bibneva, Tamara N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced

Training for Medical Professionals, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science.

117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 21, bld. 3. Tel.: +79165181964. E-mail: bebn@mail.ru. ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Evtushenko I.D., MD, professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology of the State Medical University of the Siberian Federal University of Health Care

of the Ministry of Health of Russia. Russia, Tomsk, Moscow highway, 2. Tel.: +73822905338. E-mail: evtushenko\_id@mail.ru

Udut V.V., MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy director for scientific and medical work, head of the laboratory of physiology, molecular and clinical

pharmacology E.D. Goldberg NIIFiRM. Russia, Tomsk, Lenin Ave. 3. Tel.: +73822418892. E-mail: udutv@mail.ru

Kulagina N.V., MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia.

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str. 41. Tel.: +78123035000. E-mail: dr.kulagina@mail.ru

Baranov A.N., Doctor of Medicine, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University.

163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave. 5. Tel.: +7182275631. E-mail: albar@atnet.ru

Hasanov R.Sh., MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Director of Kazan State Medical Academy, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative

Medicine, Honored Doctor of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Chief Oncologist of the Privolzhsky Federal District and the Republic of Tatarstan.

Russia, Kazan, Butlerova str. 36. Tel.: +78432676151. E-mail: kgma.rf@tatar.ru

Guryeva V.A., MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, full member of the Russian Academy of Natural Sciences, twice winner

of the Altai Territory Award in the region. science and technology. Russia, Barnaul, Lyapidevskogo str. 1. Tel.: +73852689622. E-mail: ag.fpk@mail.ru

Shamina I.V., Ph.D., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

644043, Russia, Omsk, Lenina str. 12. Tel.: +73821240658. E-mail: innadocsever@rambler.ru

Karakhalis, Lyudmila Yu., Doctor of Medicine, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University,

Ministry of Health of Russia. 350007, Russia, Krasnodar, Sedina str. 4. Tel.: +79882444044. E-mail: lomela@mail.ru

Muzyzhnek E.L., Ph.D., Director for Science, MiraxBioPharma JSC. Russia, Moscow, Valovaya str. 21, bld. 125. Tel.: +74957212058. E-mail: MuzyzhnekEL@ilmixgroup.ru