



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Основы женского сексуального здоровья

Иновационный эстроген нового поколения

Клинический случай беременности у пациентки с зеркальным расположением органов

Особенности терапии аллергических заболеваний у беременных

Беременность при аденоме гипофиза со смешанной секрецией

Специфические дерматозы беременности





ГЕДЕОН РИХТЕР

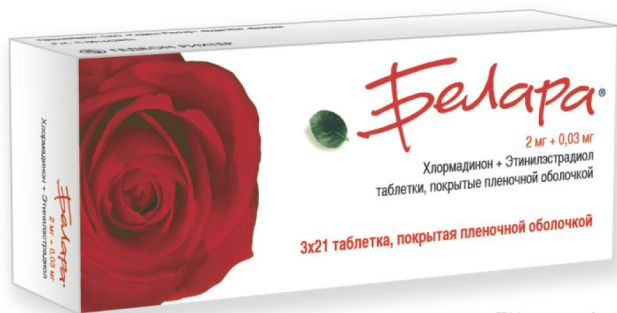
Здоровье — наша миссия



Фелара[®]

30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

ХМА



ПН 014429/01

Контрацепция с хлормадинона ацетатом – производным прогестерона с антиандрогенной активностью

**КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ**
*CLINICAL ANALYSIS IN OBSTETRICS, GYNECOLOGY
AND REPRODUCTOLOGY*

2022 / Том 2 / №3—4

ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.В. Волкова

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС 77-81164 от 25.05.2021.

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 4 номера в год.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.
Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения
знака информационной продукции.

Все права защищены. 2022 г.

Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГИНЕКОЛОГИЯ <i>Лекция</i> Актуальные проблемы женского сексуального здоровья в практике гинеколога А.И. Федорова		GYNECOLOGY <i>Lecture</i> Actual problems of female sexual health in gynaecological practice A.I. Fedorova	5
АКУШЕРСТВО <i>Лекция</i> Особенности терапии аллергических заболеваний у беременных Г.С. Аникин, С.А. Илютина, О.О. Мехоношина, М.В. Хачатуров, Р.К. Костин, Ю.А. Исаакян, А.И. Мезенчук, В.С. Лавров		OBSTETRICS <i>Lecture</i> Features of allergy treatment in pregnant women G.S. Anikin, S.A. Ilyutina, O.O. Mekhonoshina, M.V. Khachaturov, R.K. Kostin, Yu.A. Isaakyan, A.I. Mezenchuk, V.S. Lavrov	12
АКУШЕРСТВО <i>Лекция</i> Специфические дерматозы беременности В.В. Козловская, И.В. Тихоновская		OBSTETRICS <i>Lecture</i> Pregnancy-specific dermatoses V.V. Kozlovskaya, I.V. Tikhonovskaya	17
АКУШЕРСТВО <i>Клинический случай</i> Беременность при аденоме гипофиза со смешанной секрецией А.А. Гусова		OBSTETRICS <i>Clinical case</i> Pregnancy in patient with mixed secreting pituitary adenoma A.A. Gusova	22
АКУШЕРСТВО <i>Клинический случай</i> Клинический случай беременности у пациентки с зеркальным расположением органов С.И. Михалевич, Н.Н. Рубахова, Е.В. Спиридонова, С.А. Креер		OBSTETRICS <i>Clinical case</i> A clinical case of pregnancy in a patient with a mirror arrangement of organs S.I. Mikhalevich, N.N. Rubakhova, E.V. Spiridonova, S.A. Kreyer	28
ГИНЕКОЛОГИЯ <i>Материалы конференций</i> Инновационная эра гормональной контрацепции: 2022 год – время появления нового препарата. Оценка экспертов		GYNECOLOGY <i>Conference proceedings</i> The era of innovation in hormonal contraception: 2022, the year when the new drug appeared. Expert opinion	34
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ <i>Материалы конференций</i> Ведение пары, планирующей беременность, на амбулаторном этапе. Совместная работа уролога и гинеколога при подготовке к зачатию Т.В. Стрижова		REPRODUCTOLOGY <i>Conference proceedings</i> Management of couples planning pregnancy at the outpatient stage. Cooperation of urologist and gynecologist in preconception care T.V. Strizhova	41
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ <i>Материалы конференций</i> Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением: клинические рекомендации и собственные данные Ю.А. Колода		REPRODUCTOLOGY <i>Conference proceedings</i> Features of assisted reproductive technology programmes in obese patients: clinical guidelines and original data Yu.A. Koloda	47
МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА <i>Резюме актуальных статей</i> Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах		MED-LIBRARY <i>Abstract</i> Relevant articles published in the specialized foreign journals	51

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Габидуллина Рушанья Исмагиловна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Демидова Татьяна Юльевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна

Д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Клинышкова Татьяна Владимировна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

Колода Юлия Алексеевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Компаниец Ольга Геннадьевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО КубГМУ (Краснодар, Россия)

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич

Д-р мед. наук, проф., Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

EDITORIAL BOARD

Adel S. Al-Shukri

D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi

D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Rushanya I. Gabidullina

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Tatiana Yu. Demidova

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana O. Dubrovina

D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Tatiana V. Klinyshkova

D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

Yulia A. Koloda

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga G. Kompaniets

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Irina V. Kuznetsova

D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Mekan R. Orazov

D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova

D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Актуальные проблемы женского сексуального здоровья в практике гинеколога

А.И. Федорова✉

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉feanna@inbox.ru

Аннотация

В статье рассмотрены патогенетические механизмы нарушений женской сексуальности при различной гинекологической патологии, их профилактика и лечение. Особое внимание уделено влиянию гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии на сексуальную функцию.

Ключевые слова: женские сексуальные дисфункции, снижение либидо, менопауза, диспареуния, андрогенный дефицит, контрацепция, эндометриоз.

Для цитирования: Федорова А.И. Актуальные проблемы женского сексуального здоровья в практике гинеколога. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 5–11. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000035

Actual problems of female sexual health in gynaecological practice

Anna I. Fedorova✉

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉feanna@inbox.ru

Abstract

The pathogenic factors of female sexual dysfunctions associated with gynecologic disorders, their treatment and preventive measures are considered in the article. The attention was also concentrated to the effects of oral contraception and therapy with oestrogen and testosterone for women sexuality.

Key words: female sexual dysfunction, hypoactive sexual desire, menopause, dyspareunia, androgen deficiency, contraception, endometriosis.

For citation: Fedorova A.I. Actual problems of female sexual health in gynaecological practice. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 5–11. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000035

Введение

В последние десятилетия Всемирная организация здравоохранения рассматривает сексуальное здоровье как важную составляющую качественной и здоровой жизни. Наиболее эффективным считается биопсихосоциальный подход к проблемам сексуальности, рассматривающий их в единстве физиологических, психологических компонентов, а также социально-психологических взаимоотношений между полами. Физиологические механизмы обеспечивают возбудимость нервных структур, ответственных за сексуальные реакции, выраженность либидо. В то же время психоэмоциональные факторы (личностные характеристики, отношение к сексуальности, сексуальный опыт, партнерские отношения) имеют важнейшее значение для большинства аспектов женской сексуальности. Они могут подавить сексуальность, сублимировать ее в иные поведенческие и психоэмоциональные проявления, но также способствовать ее гармоничной реализации при весьма умеренном физиологическом (в частности, нейроэндокринном) обеспечении.

Гинекологу важно понимать множественность патогенетических механизмов сексуальных дисфункций (СД), уметь выявлять и корректировать факторы, спо-

собные нарушить сексуальное здоровье при гинекологических заболеваниях, в соответствии со своими профессиональными компетенциями, уметь работать в команде при наличии смешанных СД.

Данный обзор базируется на собственном обширном клиническом опыте и на изучении оригинальных статей, посвященных проблемам сексуальности.

Значение нейроэндокринной составляющей для женской сексуальности

Нейроэндокринная составляющая сексуальности связана с деятельностью глубоких структур мозга и эндокринных желез. Ее роль различна в разные жизненные периоды женщины. В пубертатном периоде и в начале сексуальной активности активизация нейроэндокринных процессов оказывает «мотивирующее» воздействие, необходимое для обучения сексуальному поведению. На ее фоне вырабатываются адекватные сексуальные реакции, привязываются к определенным ситуациям и действиям. Эндокринные нарушения в этот период могут затормозить формирование зрелой сексуальности, привести к набору неадекватного сексуального опыта и нарушениям последующей реализации сексуальности.

В периоде зрелой сексуальности нейроэндокринная система обеспечивает эротизацию психической деятельности. Адекватно сформированная сексуальность при хорошей партнерской адаптации довольно устойчива к гормональным колебаниям.

Основное значение в эндокринном обеспечении женской сексуальности имеют гормоны яичников. Их влияния разнонаправленны, а эффект далеко не всегда пропорционален уровню гормона в сыворотке крови. И это понятно – сложно исключить влияние психоэмоциональных факторов. Кроме того, основные процессы, определяющие сексуальные реакции, происходят в центральной нервной системе, а содержание в ней эстрадиола и тестостерона не обязательно коррелирует с их концентрациями в плазме крови. Все эти факторы определяют трудности точной оценки роли гормонов в обеспечении сексуальности.

Эстрадиол действует на синтез и передачу моноаминов (дофамина, норадреналина, серотонина), холинергических и ГАМК-нейротрансмиттеров. Он стимулирует высвобождение оксида азота эндотелиальными клетками, тем самым способствуя возбуждению. Конечным эффектом являются обеспечение возможности протекания сексуальных реакций, повышение способности к оргазму, сексуальному удовлетворению, усиление либидо. Следует отметить роль эстриола – эстрогена с наименьшей биологической активностью, но с высокой специфичностью связи с эстрогенными рецепторами нижнего отдела полового тракта. Он активизирует пролиферацию в слизистой оболочке влагалища, повышает растяжимость влагалища, его способность к вазоконгестии в ответ на сексуальную стимуляцию.

Непосредственное же влияние на мотивационные аспекты либидо оказывают андрогены, а именно тестостерон. Многочисленные исследования показывают положительную связь между сексуальным интересом, эротическим фантазированием и уровнем тестостерона в плазме крови [1]. Он также повышает число нервных волокон в наружных половых органах, обеспечивая высокую генитальную эрогенную чувствительность и способствуя сексуальному возбуждению [2]. Важным является благоприятное влияние тестостерона на настроение, активность. Тестостерон участвует в обеспечении оргастической функции женщины: именно он может проникнуть в специфические структуры гипоталамуса и лимбической системы, ответственные за оргазм, и воздействовать после ароматизации в эстрадиол. Таким образом, эстрадиол и тестостерон синергично позитивно влияют на женскую сексуальность, и их эффекты трудно разделить.

Влияние гестагенов на либидо неоднозначно. Они действуют на головной мозг и способны конкурентно взаимодействовать с андрогенными рецепторами. Экзогенное введение гестагенов в течение всего менструального цикла может снижать настроение и либидо. Принципиальное значение имеют не столько концентрации гестагенов, сколько их тип и оказываемый эффект – антиандрогенный (ципротерона ацетат, дроспиро-

ренон, диеногест) или антиэстрогенный (прогестерон и особенно производные 19-нортестостерона и левоноргестрела снижают концентрацию эстрогенных рецепторов в органах-мишенях и ингибируют действие эстрадиола на молекулярном уровне – down-regulation).

В переходном периоде и менопаузе недостаток эстрогенов ведет к истончению слизистой влагалища, снижаются ее растяжимость, способность к вазоконгестии и lubricации в ответ на сексуальную стимуляцию. В результате затрудняется сексуальное возбуждение, появляется диспареуния. Выработка тестостерона может снижаться, оставаться прежней или ненадолго повышаться. Однако через несколько лет менопаузы уровень тестостерона, а также продукция дегидроэпиандростерона (ДЭА) и андростендиона снижаются практически у всех женщин. Снижение уровня тестостерона может сопровождаться снижением генитальной чувствительности, различными урогенитальными симптомами (тестостерон поддерживает состояние гладкомышечного слоя урогенитального тракта). Дефицит эстрадиола и тестостерона ведет к снижению либидо, сложностям достижения оргазма и сексуального удовлетворения. Нарушение общего состояния женщины, сна, быстрая утомляемость еще больше ухудшают качество женской сексуальности.

При мягком снижении выработки половых гормонов сексуальность может сохраняться на прежнем уровне еще довольно длительный период. Зависит это в большей степени от качества предшествующей половой жизни, важности сексуальности в шкале жизненных ценностей, удовлетворенности партнерскими отношениями, энтузиазма и тех личных ресурсов, которые каждый из партнеров вносит в сексуальные отношения [3].

Женские СД при эндокринных расстройствах

СД часто сопровождают эндокринные расстройства, могут быть их первыми симптомами и сигнализировать о заболевании. Сексуальное здоровье значимо для оценки качества жизни и субъективных результатов проводимой терапии. Это определяет важность внимания врачей к сексуальной функции пациенток и патофизиологии ее нарушений [4].

Поражения гипоталамо-гипофизарной системы (в результате кровопотери, тяжелых инфекций, интоксикаций, опухолей) могут приводить к различным СД. Более других состояний изучен гиперпролактинемический синдром (ГПС). Он нередко сопровождается снижением либидо и lubricации, затруднением возбуждения, диспареунией. Определение уровня пролактина крови является стандартом обследования при жалобах на снижение либидо.

ГПС имеет разные патогенетические механизмы, что требует различных терапевтических подходов. Партнерские пары нередко обращаются к врачу с жалобами на снижение либидо, сухость влагалища и диспареунию в послеродовом периоде. До окончания грудного вскармливания лечебные мероприятия, направленные

на подавление секреции пролактина, не проводятся. При диспареунии используют препараты эстриола, не снижающие лактацию. Для коррекции сниженного либидо в этот период возможны только психотерапевтические мероприятия.

Медикаментозная коррекция гиперпролактинемии проводится агонистами дофамина, в первую очередь каберголином в стандартных дозировках. Своевременная терапия восстанавливает сексуальную функцию. При длительно существующем некорректируемом ГПС к первично эндокринным причинам СД присоединяются психогении, в том числе из-за влияния пролактина на психическую сферу, настроение. В этих случаях помимо нормализации уровня пролактина требуется помощь сексолога.

Эстрогенная недостаточность

СД вследствие дефицита эстрогенов наблюдаются при естественной или искусственной менопаузе, преждевременном истощении яичников, гипоталамической аменорее, гипопитуитаризме, в послеродовом периоде, при приеме агонистов гонадолиберина. Женщины чаще жалуются на вульвовагинальную атрофию (ВВА), снижение lubricации, диспареунию, снижение чувствительности эрогенных зон и, как результат, на снижение интереса к половой жизни. Изолированное нарушение либидо и возбуждения больше зависит от сексуального опыта женщины, партнерских отношений, стрессовых состояний, чем от выраженности эстрогенного дефицита.

Гиперандрогения наблюдается у женщин с поликистозом яичников (синдромом поликистозных яичников – СПКЯ), гирсутизмом, андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников, гиперплазией коры надпочечников.

Повышенный уровень андрогенов у женщин с СПКЯ позволяет ожидать у них более высокого полового влечения. С другой стороны, нередко участвующие в патогенезе СПКЯ дефицит дофаминергической активности базального гипоталамуса, гиперпролактинемия и хронический стресс могут нивелировать позитивное влияние андрогенов на либидо [5]. Негативную роль играют различные психопатологические расстройства, характерные для СПКЯ. По данным исследований, они наблюдаются у 11,6–55,6% женщин и представлены тревожно-депрессивными состояниями, высоким уровнем агрессивности и негативизма, низкой стрессоустойчивостью [6]. Тем не менее имеется несколько клинических исследований, подтверждающих повышенное либидо у женщин с СПКЯ [7].

У женщин с гирсутизмом либидо часто снижено, что связывают с коморбидной депрессией и низкой самооценкой. Влияние антиандрогенной терапии на сексуальную функцию женщин с гиперандрогенией изучено слабо, а результаты исследований неоднозначны. Наблюдается как повышение либидо за счет возросшей самооценки при улучшении внешнего вида, так и его снижение.

Синдром женского андрогенного дефицита

Низкий уровень тестостерона наблюдается у женщин с пангипопитуитаризмом, синдромом Тернера, ВИЧ-инфекцией, аутоиммунными заболеваниями, на фоне длительной терапии глюкокортикоидами, тироксином. При естественной менопаузе стойкое снижение уровня тестостерона, а также его прогормонов (ДЭА и андростендиона) встречается часто, но не обязательно, так как яичники могут сохранять способность к продукции ДЭА (20%). У женщин после хирургической менопаузы в плазме всегда снижены тестостерон, ДЭА и андростендион, а уровень тестостерона более низкий, чем у женщин контрольной группы того же возраста.

У них всегда отмечается снижение активности лимбической системы и коры больших полушарий при исследовании методом электроэнцефалографии в ответ на демонстрируемые визуальные эротические стимулы [8]. Они также чаще говорят о снижении сексуальности.

Постановка диагноза «синдром женского андрогенного дефицита» и терапия при этих состояниях дискуссионны. Большинство врачебных сообществ не рекомендуют клиницистам ставить диагноз «синдром женского андрогенного дефицита» из-за нечеткости его критериев. Определение нормативного порога андрогенного дефицита затруднено из-за неточности рутинных диагностических исследований при низких уровнях тестостерона. Валидизированные в некоторых исследовательских лабораториях методики жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, обеспечивающие точное определение уровня тестостерона у женщин, трудны для клинического использования и тоже не имеют утвержденных нормативов. Не систематизированы исследования коморбидности между психосексуальной сферой и уровнем тестостерона в плазме. При их проведении недостаточно внимания уделяется психогенным влияниям, стилю половой жизни, что определяет противоречивость результатов. Однако клинически наблюдаемое усиление либидо и возбудимости на фоне препаратов тестостерона косвенно подтверждает, что его дефицит вызывает СД.

Женская сексуальность на фоне гормональной контрацепции

В практике гинеколога вероятность снижения либидо следует учитывать при назначении агонистов гонадолиберина, антиандрогенов, препаратов, содержащих чистые гестагены (медроксипрогестерона ацетат, дезогестрел, диеногест).

Дезогестрел (в составе препарата Лактинет®-Рихтер) чаще рекомендуют для послеродовой контрацепции, так как он не подавляет лактацию, а вероятностью негативного влияния на либидо на фоне физиологической гиперпролактинемии, также снижающей половое влечение, можно пренебречь. В других случаях предпочтительно использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Оценка влияния КОК на сексуальность является сложным и не до конца изученным вопросом из-за мно-

гомерности сексуальности. Общеизвестно их позитивное действие на психические компоненты сексуальности: уходит страх нежелательной беременности, женщина может сконцентрироваться на ощущениях от сексуального контакта без тревоги, спокойно и безопасно. КОК помогают в устранении ряда гинекологических проблем (болевого синдрома при эндометриозе, дисменорея), позитивно влияют на внешний облик и повышают самооценку при клинических проявлениях гиперандрогении, акне. Однако 10–15% сексуально активных женщин на фоне приема КОК все же отмечают снижение либидо.

В 2019 г. Европейским обществом сексуальной медицины (ESSM) было принято Заявление о позиции по вопросу контрацепции и сексуальности. По данным мета-анализов, снижение либидо при приеме КОК наблюдалось у 14,7% женщин, а его повышение – у 21,7% [9, 10]. Таким образом, исследования в целом не подтверждают негативного влияния КОК на сексуальность, однако необходимо обсуждение потенциально возможных отдельных механизмов влияния некоторых препаратов на сексуальность.

Один из таких механизмов связывают с повышением синтеза гормона, связывающего половые стероиды, под действием этинилэстрадиола (ЭЭ) с последующим снижением свободного тестостерона. Однако эта версия не получила полной поддержки. Не до конца ясны ни динамика связывания тестостерона белками, ни значимость свободного тестостерона, ни его влияние на сексуальность, а с упрощенным пониманием этого процесса не согласны многие исследователи. В ряде исследований у женщин, получавших КОК с 30 мкг ЭЭ, удовлетворенность сексуальной жизнью была выше, чем при приеме КОК с 15 мкг ЭЭ [11].

В настоящее время нарушения либидо при использовании КОК большей частью связывают с типом используемого гестагена и наличием у него антиандрогенной активности (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон). Эти препараты высоко востребованы из-за благоприятных эффектов на метаболические процессы и состояние кожи, но могут снижать активность женщины, ее половое влечение, влиять на настроение. Для предупреждения этих эффектов рекомендуют придерживаться некоторых установок.

У женщин с выраженными клиническими признаками гиперандрогении и сформированной зрелой сексуальностью применение КОК с антиандрогенным эффектом обычно не вызывает негативных последствий. Улучшение состояния кожи может повысить самооценку и благоприятно повлиять на психоэмоциональный компонент либидо. Однако вероятность некоторого снижения полового влечения все равно не исключена. В этих случаях успешный сексуальный опыт поможет сгладить отрицательное воздействие, либо женщина, выявив причинно-следственную связь, обратится к врачу для смены препарата. Женщинам без проявлений гиперандрогении предпочтительнее использовать другие КОК.

Во врачебной практике часто встречаются женщины с избирательным характером гиперандрогении (обычно лишь с жирной себореей). Избирательность объясняют наличием двух изомеров 5 α -редуктазы (фермента, переводящего тестостерон в активный дигидротестостерон), имеющих различную локализацию. В коже находится 5 α -редуктаза 1-го типа, а в лимбической системе и половых органах – 5 α -редуктаза 2-го типа. При высокой активности первого изомера у женщин наблюдают выраженные признаки себореи, при этом другие проявления гиперандрогении отсутствуют. Нередко «проблемная кожа» сочетается с низкоэстрогенным фенотипом, вялостью, адинамией, склонностью к тревожно-депрессивным реакциям, невыраженному либидо. Использование КОК с антиандрогенным эффектом такими женщинами может существенно усугубить описанные признаки. Для пациенток с избирательной гиперандрогенией и склонностью к депрессивным состояниям наиболее приемлемы КОК, содержащие хлормадинона ацетат (ХМА). Этот гестаген обладает селективным антиандрогенным эффектом: блокирует только 5 α -редуктазу 1-го типа и тем самым избирательно уменьшает влияние тестостерона на кожу и волосы. Как показали многочисленные исследования, ХМА в комбинации с ЭЭ (в составе препарата Белара®) не снижает либидо. Более того, было продемонстрировано его положительное влияние на психоэмоциональное состояние женщин – эмоциональную лабильность и тревожность. Проведенные исследования позволяют предположить, что ХМА, в отличие от других гестагенов, может повышать содержание аллопрегнанолона в некоторых участках головного мозга и в сочетании с ЭЭ не ингибирует положительного влияния его на β -эндорфин. Снижение же уровня аллопрегнанолона связано с тревожностью и депрессивными поведенческими расстройствами, а β -эндорфин участвует в развитии реакции на стресс, эмоциональной регуляции, механизмах боли [12]. Селективность ХМА в составе КОК позволяет избежать нежелательных побочных эффектов на либидо и настроение.

Важен выбор контрацепции для молодых женщин, недавно начавших половую жизнь и еще только набирающих ее опыт. Прием ими КОК с антиандрогенным эффектом связан с определенными рисками. Как указывалось выше, в этот период чрезвычайно важна «эндокринная» мотивация к половой жизни, обеспечиваемая тестостероном. Ее недостаток может затормозить развитие зрелой женской сексуальности, сформировать негативный опыт половой жизни, «нужной только партнеру». Некоторые молодые женщины отказываются принимать КОК из-за нарушений настроения и либидо. Другие не жалуются на снижение либидо («не с чем сравнивать»), но через несколько лет часть из них могут оказаться пациентками сексолога в связи с нежеланием половой жизни, оргазмической дисфункцией, дисгармонией партнерских отношений, психосоматической проблематикой. Вот почему врач должен учитывать влияние назначаемых препаратов на женское ли-

бидо. При необходимости коррекции андрогензависимых кожных проявлений у молодых женщин в периоде становления сексуальной функции целесообразно предпочесть КОК с ХМА.

Гипоэстрогенные и гипоандрогенные состояния при приеме КОК могут одинаково негативно влиять на либидо, вызывать ВВА и диспареунию. Последние чаще наблюдались при использовании КОК с низким уровнем ЭЭ (20 мг), при этом не было выявлено различий в зависимости от типа используемых гестагенов. Однако пока недостаточно исследований для окончательного решения вопроса о влиянии КОК на ВВА.

При СД у женщин обязательно выясняют метод контрацепции, тип используемого препарата и оценивают возможность их влияния на сексуальную функцию. ESSM при консультировании по поводу контрацепции рекомендует оценивать психосексуальный статус женщины, рассказывать о возможных побочных эффектах для каждого метода [9]. Через 3 мес приема КОК вновь оценивают сексуальную функцию. При снижении либидо определяют, связано ли это с контрацепцией. При выявлении психогенных механизмов нарушения либидо показана психокоррекционная работа. Если же предполагается, что снижение либидо связано непосредственно с приемом КОК, целесообразно:

- сменить КОК на негормональный метод контрацепции или на неоральную гормональную контрацепцию (вагинальное кольцо);
- сменить на другую оральную форму КОК с гестагеном без антиандрогенного действия или обладающим избирательным антиандрогенным действием (ХМА).

При снижении либидо и симптомах ВВА рекомендуют заменить используемый КОК на другой с более высоким содержанием ЭЭ или натуральными эстрогенами либо использовать неоральные гормональные контрацептивы, негормональную контрацепцию [9, 10].

Женская сексуальность и менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является оптимальным методом коррекции и профилактики симптомов менопаузы и СД. В соответствии с Международным глобальным консенсусом 2012 г. СД в перименопаузе и постменопаузе являются показанием для назначения МГТ даже при отсутствии других симптомов [13].

Используется локальная и системная МГТ. Основным препаратом локальной МГТ является эстриол. Он связывается в основном с рецепторами нижнего отдела полового тракта и лучше других эстрогенов устраняет проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (уровень доказательности А), диспареунию, повышает сексуальную чувствительность [14, 15]. Особенности фармакокинетики эстриола (негеномный путь реализации эффекта, кратковременное действие и минимальное системное воздействие) обеспечивают безопасность его применения, отсутствие риска проли-

ферации эндометрия и эпителия молочной железы, отсутствие ограничений по возрасту и продолжительности применения. Особенно важна безопасность, поскольку отказ от МГТ часто связан с распространенной гормонофобией и онкофобией. Продолжаются исследования, направленные на снижение дозы эстриола для полного исключения его системного действия и обеспечения эффективности и безопасности. Этого удалось достичь сочетанием низких доз эстриола (0,03 мг) с лактобактериями (Гинофлор Э®).

Наиболее эффективной для поддержания сексуальности и устранения СД считается системная МГТ. Она устраняет вегетативные симптомы, ВВА, улучшает самочувствие. Назначение системных эстрогенов положительно влияет на либидо, оргастическую функцию, однако этот эффект скорее опосредованный. Прямое же влияние эстрогенов именно на либидо не имеет достаточного статистического подтверждения в литературе.

В ситуации вероятного возрастного дефицита андрогенов важным может оказаться выбор гестагенного компонента МГТ. Использование гестагенов с антиандрогенным действием (дроспиренон, диеногест) может снижать либидо.

Андроген-заместительная терапия до настоящего времени остается дискуссионным вопросом. По данным рандомизированных исследований, добавление препаратов тестостерона к МГТ эстрогенами и гестагенами улучшает сексуальность женщин после хирургической и естественной менопаузы [16]. Однако консенсус в вопросе целесообразности использования тестостерона большей частью достигнут только в отношении женщин после хирургической менопаузы. При естественной менопаузе назначение препаратов тестостерона при сниженном либидо является терапией off-label. В 2021 г. Международным обществом изучения женского сексуального здоровья (ISSWSH) был принят клинический гайдлайн по эффективности и безопасности препаратов тестостерона у женщин со сниженным либидо [16]. Он подтверждает их позитивное влияние в сочетании с эстроген-заместительной терапией на половое влечение менопаузальных женщин, определяет форму (только трансдермальная!) и дозу тестостерона (ориентируются на поддержание физиологического пременопаузального уровня тестостерона и на 1/10 одобренной ежедневной дозы для мужчин). Метаанализы не показали серьезных побочных эффектов использования тестостерона, однако недостаточно долгосрочных исследований, чтобы его назначение при сниженном половом влечении стало одобренным.

Стоит заметить, что в России нет рекомендованных для использования женщинами препаратов тестостерона. Хорошей альтернативой их назначению в менопаузе является тиболон – тканеселективный регулятор эстрогенной активности. При попадании его в организм образуются три метаболита, активирующиеся непосредственно в органах и тканях. Два метаболита взаимодействуют с эстрогенными рецепторами, а один – с гестагенными и, что важно, с андрогенными рецепто-

рами головного мозга. Тиболон хорошо зарекомендовал себя при сниженном либидо у менопаузальных женщин.

СД при эндометриозе

Наиболее частой СД при эндометриозе является глубокая диспареуния (25–47% по результатам исследований), причем у 70% она может долго сохраняться после полового акта и около 1/2 женщин из-за этой боли отказываются от половых контактов [15]. Диспареуния может быть вызвана тракциями неэластичного параметрия, давлением на эндометриоидные образования, повреждением нервов за счет глубокой стромальной инвазии. Она чаще наблюдается при эндометриозе крестцово-маточных связок, однако не является простым эквивалентом распространенности, расположения и выраженности гетеротопий. Диспареуническая боль при эндометриозе в значительной степени – боль нейропатическая, связанная с поражением или дисфункцией нервной системы. Важный вклад в ее формирование вносят периферическая сенситизация за счет вырабатываемых эндометриоидными гетеротопиями эстрогенов, феномены гипералгезии и центральной сенситизации.

Исследования показывают отсутствие четкой корреляции между типом и распространенностью эндометриоза, тяжестью диспареунии и качеством сексуальной функции. Целый ряд психосексуальных факторов могут как усилить, так и ослабить выраженность СД: личностные особенности женщины, тревожные и депрессивные состояния, характер партнерских отношений (поддержка партнера или обиды, конфликты и отвержение), опыт половой жизни, отношение к сексуальности и возможности сексуальной адаптации. Все это влияет на уровень восприятия, характер интерпретации симптомов и, соответственно, на выраженность СД [17]. В частности, известно, что удовольствие при сексуальном возбуждении обладает анальгезирующим действием, и этот факт эффективно используется в терапии СД.

Терапия эндометриоза агонистами гонадолиберина быстро и эффективно устраняет глубокую диспареунию, однако часто снижает либидо, затрудняет возбуждение, вызывает ВВА и, как следствие, поверхностную диспареунию. После ее прекращения нередко рецидивы диспареунии. Более стойкое действие на диспареунию и меньшее негативное воздействие на другие

проявления сексуальности оказывает длительный прием диеногеста. На фоне его приема возможно снижение либидо, возбуждения и смазки, однако они корректируемы, и при хорошем предшествующем сексуальном опыте оргастическая функция и удовлетворенность половым актом бывает достаточно высокой. Наиболее эффективным для лечения диспареунии и улучшения качества жизни считают сочетание хирургического лечения с последующим назначением диеногеста (например, препарата Зафрилл®) [18].

Многомерность влияния эндометриоза на сексуальность требует помимо соматоориентированной терапии восстановления удовлетворительного психоэмоционального состояния, обучения женщины стратегиям преодоления стресса, психосексуального консультирования, направленного на восстановление партнерских и сексуальных отношений. В Российских клинических рекомендациях по ведению эндометриоза 2020 г. отмечена необходимость направлять женщин к медицинскому психологу и сексологу при изменениях психоэмоционального фона и наличии СД.

Заключение

Терапия СД требует комплексного подхода, осуществление которого большей частью находится в компетенции сексологов и психотерапевтов. Задачи гинеколога по поддержанию сексуального здоровья:

- активный сбор сексуального анамнеза (удобно и быстро это можно сделать, используя анкету «Индекс сексуальной функции женщин»);
- своевременная диагностика и коррекция нарушений эндокринного обеспечения сексуальности;
- учет негативного влияния на сексуальность некоторых препаратов, оценка необходимости их назначения и возможности замены;
- учет возраста, исходного состояния гормональной и сексуальной функции женщины при выборе метода контрацепции;
- всесторонняя оценка целей МГТ, в том числе востребованности сексуальной функции, и использование конкретных препаратов для решения конкретных задач;
- формирование у женщин позитивного отношения к половой жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol* 2005; 186: 411–22.
 2. Pessina MA, Hoyt RF, Goldshtein JI, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology* 2006; 147: 691–9.
 3. Waite LJ, Iveniuk J, Laumann EO, McClintock MK. Sexuality in Older Couples Individual and Dyadic Characteristics. *Arch Sex Behav* 2017; 46 (2): 605–18.
 4. Стеняева Н.Н., Хритинин Д.В., Чаусов А.А. Гинекологические заболевания как предикторы женской сексуальной дисфункции. *Гинекология*. 2021; 23 (2): 149–54.
 5. Гоготадзе И.Н., Федорова А.И. Синдром поликистозных яичников в практике подросткового гинеколога: возможности профилактики, принципы терапии. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 19–24.
- [Stenyaeva N.N., Chritinin D.V., Chausov A.A. Ginekologicheskie zabollevaniya kak prediktory zhenckoi seksual'noy disfunktsii. *Ginekologia*. 2021; 23 (2): 149–54 (in Russian).]
- [Gogotadze I.N., Fedorova A.I. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v praktike podrostkovogo ginekologa: vozmozhnosti profilaktiki, printsipy terapii. *Ginekologia*. 2017; 19 (2): 19–24 (in Russian).]

6. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Дедов И.И. Психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2013; 3: 24–32.
[Andreeva E.N., Sheremet'yeva E.V., Grigoryan O.R., Dedov I.I. Psihologicheskie osobennosti bol'nykh pri razlichnykh fenotipakh sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Problemy reprodukcii*. 2013; 3: 24–32 (in Russian).]
7. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalski D et al. Quality of life, psychosocial well-being and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5801–7.
8. Devison SL et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–53.
9. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 2019; 16: 1681–95.
10. Huang M, Li G, Liu J et al. Is There an Association Between Contraception and Sexual Dysfunction in Women? A Systematic Review and Meta-analysis Based on Female Sexual Function Index. *J Sex Med* 2020; 17: 1942–55.
11. Zahradnik HP, Hanjalik-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles). An open-label, prospective, non-controlled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77 (5): 337–41.
12. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A. Selective effects of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioid content. *Contraception* 2009; 80 (1): 53–62.
13. De Villiers TJ et al. Global Consensus Statement on Menopause Hormone Therapy. *Climacteric* 2012; 16: 203–4.
14. Santen RJ et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7; Suppl. 1): s1–s66.
15. Федорова А.И. Диспареуния у женщин в пре- и постменопаузальном периоде. *Гинекология*. 2016; 18 (1): 13–8.
[Fedorova A.I. Dispareunia u zhenshin v pre- i postmenopauzal'nom periode. *Ginekologiya*. 2016; 18 (1): 13–8 (in Russian).]
16. Parish SJ, Simon JA, Davis SR et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med* 2021; 18: 849–67.
17. Vercellini P, Somigliana E, Buggio L et al. "I can't get no satisfaction": deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98 (6): 1503–11.e1.
18. Vercellini P, Frattariolo MP, Somigliana E et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod* 2013; 28: 1221–30.
19. De Graaf AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, WERF EndoCost Consortium et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013; 28: 2677–85.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Федорова Анна Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», врач акушер-гинеколог высшей категории, врач-сексолог высшей категории. E-mail: feanna@inbox.ru;

ORCID: 0000-0002-8657-5002

Anna I. Fedorova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University.

E-mail: feanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8657-5002

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Особенности терапии аллергических заболеваний у беременных

Г.С. Аникин^{✉1-3}, С.А. Илютина¹, О.О. Мехоношина¹, М.В. Хачатуров¹, Р.К. Костин¹,
Ю.А. Исаакян¹, А.И. Мезенчук¹, В.С. Лавров¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД», Москва, Россия

✉medi321@mail.ru

Аннотация

В статье представлены современные данные о применении противоаллергических средств при беременности, а также освещены вопросы терапии ряда аллергических заболеваний у беременных.

Ключевые слова: беременность, аллергия, лечение, плод, лекарственные средства, препарат.

Для цитирования: Аникин Г.С., Илютина С.А., Мехоношина О.О., Хачатуров М.В., Костин Р.К., Исаакян Ю.А., Мезенчук А.И., Лавров В.С. Особенности терапии аллергических заболеваний у беременных. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 12–16. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000036

Features of allergy treatment in pregnant women

Georgy S. Anikin^{✉1-3}, Serafima A. Ilyutina¹, Olga O. Mekhonoshina¹, Mikhail V. Khachaturov¹,
Roman K. Kostin¹, Yury A. Isaakyan¹, Anastasia I. Mezenchuk¹, Vladislav S. Lavrov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Clinic №3 of the Administrative directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³ Branch Office of Hadassah Medical Ltd, Moscow, Russia

✉medi321@mail.ru

Abstract

The paper reports the current data on the use of allergy drugs in pregnancy and discusses the issues related to therapy of certain types of allergy in pregnant women.

Key words: pregnancy, allergy, treatment, fetus, medications, drug.

For citation: Anikin G.S., Ilyutina S.A., Mekhonoshina O.O., Khachaturov M.V., Kostin R.K., Isaakyan Yu.A., Mezenchuk A.I., Lavrov V.S. Features of allergy treatment in pregnant women. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 12–16.

DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000036

В настоящее время в мире от аллергии страдают более 1 млрд человек [1]. Активная урбанизация, рост числа загрязняющих производств, увеличение возраста первородящих постоянно увеличивают число людей, страдающих аллергией. Во время беременности наличие аллергического заболевания влияет как на мать, так и на плод, но в настоящее время нет четко выявленной взаимосвязи между наличием аллергии и неблагоприятными исходами беременности, таким как мертворождение или преждевременные роды. Так, Н. Трønnes и соавт. в 2014 г. провели анализ национальных норвежских регистров, проанализировав в общей сложности 1 974 226 фактов рождения. С одной стороны, они подтвердили ранее известную связь астмы у матери с повышенным риском преждевременных родов, но с другой – неожиданно обнаружили, что наличие атопического дерматита и аллергического риноконъюнктивита у матери достоверно ассоциировано со снижением риска преждевременных родов и мертворождения. Механизмы этих защитных ассоциаций остаются неясны,

и эти результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях [2]. В другом анализе М. Saito-Abe и соавт. в рамках национального когортного исследования «Окружающая среда и дети», проводимого в Японии с 2011 г., выявили, что наличие таких аллергических заболеваний у матери, как астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия, лекарственная аллергия и контактный дерматит, за исключением атопического дерматита, могут повышать риск преждевременных родов [3].

Интересно, что наличие высшего образования и высокий социально-экономический статус ассоциированы не только с более высоким риском аллергии, но в то же время с более низким риском неблагоприятного исхода беременности [4, 5].

Т. Wegmann и соавт. в 1993 г. впервые отметили, что во время беременности происходит сдвиг от ответа Th1 к Th2, что способствует предотвращению развития реакции отторжения плода [6]. Ряд клинических исследований также показал смещение в сторону Th2. В то же

время увеличение Th1-отношения наблюдается в случаях повторного невынашивания беременности и при преэклампсии [7, 8].

Превалирование Th2 физиологически необходимо на разных стадиях развития плода. В то же время преобладание Th2 характерно и для аллергического воспаления. Женщины, склонные к аллергии, легче могут забеременеть, а их дети рождаются в лучшем общем состоянии [9].

С другой стороны, Н. Danielewicz и соавт. в своем исследовании показали, что 48,0% беременных женщин, живущих в городе, сенсibilизированы как минимум к одному аллергену. Женщины с атопией реже имели дома домашних животных, а также имели более высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig)E. Из 200 женщин 190 (95%) были успешно прослежены до 3-го месяца жизни ребенка, когда был проведен первый врачебный осмотр. Основные параметры новорожденных статистически значимо не отличались у женщин с атопией и без нее [10].

К диагностике и лечению аллергических заболеваний и возникших аллергических реакций у беременных необходимо подходить предельно грамотно и взвешенно. Диагностика аллергических состояний у беременных должна опираться на подробный анамнез и анализ симптомов. Для диагностики могут быть полезны дневник симптомов аллергии и избегание предполагаемых аллергенов, сопровождаемое мониторингом изменений аллергических симптомов. Следует подчеркнуть, что для диагностики пищевой аллергии важно не рекомендовать беременной жесткую элиминационную диету, поскольку это может негативно повлиять на статус питания как матери, так и растущего ребенка [11].

Диагностика *in vitro* должна включать серологические тесты на аллерген-специфический IgE, ImmunoCAP, или радиоаллергосорбентный тест (RAST-тест), или тест трансформации лимфоцитов для диагностики аллергических реакций 4-го типа. Данные тесты предпочтительнее кожных и провокационных тестов, которые следует отложить до послеродового периода из-за возможных, хотя и крайне редких, анафилактических реакций [12].

Терапию аллергических заболеваний разделяют на немедикаментозную и медикаментозную. Краеугольным камнем не только немедикаментозного лечения, но и профилактики аллергии стоит считать диетические рекомендации, направленные на избегание потребления аллергенных продуктов, однако к ним во время беременности стоит прибегать с осторожностью.

В то же время данные ряда исследований показывают, что отказ матери от аллергенных продуктов во время беременности не снижает риск аллергических заболеваний у детей, независимо от того, относится ли младенец к группе высокого риска или нет. Таким образом, Американская ассоциация педиатров (AAP), Европейское общество детской аллергологии и клинической иммунологии (ESPACI) и Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)

не рекомендуют во время беременности строгие ограничивающие диеты для беременных [13, 14].

Напротив, некоторые исследования показывают, что избегание может фактически увеличить риск для потомства. Так, например, в крупном когортном исследовании S. Bunyavanich и соавт. изучали потребление беременными арахиса, молока и пшеницы во время беременности и последующего развития аллергических заболеваний в 1277 парах мать-ребенок [15]. Участники заполняли анкеты начиная с первого пренатального скрининга, на протяжении всей беременности и ежегодно после рождения. Детей отслеживали до среднего возраста 7,9 года и оценивали наличие пищевой аллергии, астмы, аллергического ринита и атопического дерматита, а также измеряли уровни сывороточного специфического IgE. Оказалось, что большее потребление матерью арахиса в течение I триместра беременности было связано со снижением вероятности аллергической реакции на арахис (отношение шансов – ОШ 0,53, 95% доверительный интервал – ДИ 0,30–0,94), а более высокое потребление молока в I триместре было связано со снижением вероятности астмы и аллергического ринита.

В еще одном проспективном когортном исследовании среди 8205 детей, принимавших участие в исследовании «Растем сегодня 2» (Growing Up Today Study 2), у 140 детей была выявлена аллергия на арахис или лесной орех. Аллергия была подтверждена независимыми специалистами. Частота аллергии на арахис или лесные орехи была значительно ниже среди детей матерей, не страдающих аллергией на орехи, которые потребляли арахис или лесные орехи более пяти раз в месяц в своем рационе до беременности, по сравнению с детьми матерей, которые потребляли арахис или лесные орехи реже одного раза в месяц (ОШ 0,31, 95% ДИ 0,13–0,75) [16].

Противоаллергические лекарственные средства и беременность

В настоящее время безопасность назначения лекарственных средств (ЛС) при беременности может представлять некоторые сложности для практикующего врача. Основной принцип терапии аллергии во время беременности – избегать контакта с аллергеном, когда это возможно, ввиду того что применение системных ЛС должно быть сведено к минимуму.

Прежде всего стоит напомнить, что основные противоаллергические ЛС можно классифицировать следующим образом:

1. Средства, препятствующие освобождению гистамина и других медиаторов аллергии:
 - а) глюкокортикоиды;
 - б) кромоглициевая кислота.
2. Противогистаминные средства.

С 1979 г. в мире существует классификация ЛС, применяемых при беременности, утвержденная FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных

средств США). Классификация включает 5 рангов (А, В, С, D и X), обозначающих возрастающие уровни риска. Эта система классификации широко применяется в США и во всем мире. Категория А указывает на то, что адекватные и хорошо контролируемые исследования, проведенные среди беременных женщин, не выявили неблагоприятного воздействия на плод. Категория В указывает на то, что репродуктивные исследования на животных не выявили риска для плода, в то время как адекватные хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не проводились. Категория С говорит о том, что адекватные и хорошо контролируемые исследования среди беременных женщин не выявили риска, но исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод. Категория D указывает на доказательства существования риска для плода, основанные на данных о нежелательных реакциях, полученных в ходе исследований и постмаркетинговых исследований или исследований с участием людей. Потенциальные преимущества могут служить основанием для приме-

нения препаратов категорий С и D во время беременности, несмотря на потенциальные риски. Категория X указывает на то, что контролируемые исследования на животных или людях показали аномалии развития плода; таким образом, риски явно превышают потенциальную пользу [17].

С другой стороны, не все ЛС в настоящее время классифицированы FDA по риску для плода. В этих случаях возможно обратиться к австралийской классификации AU TGA, которая несколько отличается от классификации FDA, но в целом основана на тех же принципах. Категория А включает ЛС, которые принимали большое число беременных женщин и женщин детородного возраста без какого-либо доказанного увеличения частоты пороков развития или других, прямых или косвенных вредных воздействий на плод. Категория В включает несколько подкатегорий: В1, В2 и В3. Категория В1 охватывает ЛС, которые принимались только ограниченным числом беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенных вредных воз-

Таблица 1. Классификация основных ЛС для лечения аллергических заболеваний с позиции их применения при беременности (по данным сайта drugs.com)

ЛС	Категория FDA	Комментарии
Глюкокортикостероиды		
Будесонид	Не классифицирован FDA	AU TGA – А (ингаляционная форма); В3 (пероральная)
Флутиказон	Не классифицирован FDA	AU TGA – В3
Мометазон	С – топическая форма, ингаляционная и назальная формы не классифицированы	AU TGA – В3
Триамцинолон	Не классифицирован FDA	AU TGA – А
Преднизолон	С	AU TGA – А
Метилпреднизолон	С	AU TGA – А
Дексаметазон	С	AU TGA – А (пероральная форма); В3 (парентеральная)
Бетаметазон	Не классифицирован FDA	AU TGA – С
Циклесонид	С	AU TGA – В3
Кромолин натрия	В	AU TGA – В1
H1-блокаторы I поколения		
Дифенгидрамин	В	AU TGA – А
Клемастин	В	–
Хлоропирамин	Не классифицирован FDA	–
Прометазин	С	AU TGA – С
Гидроксизин	Не классифицирован FDA	AU TGA – противопоказан при беременности
Хлорфенамин	Не классифицирован FDA	AU TGA – А
H1-блокаторы II поколения		
Цетиризин	Не классифицирован FDA, но указано, что может применяться, если польза превышает потенциальный риск	AU TGA – В2
Лоратадин	Не классифицирован FDA, но указано, что может применяться, если польза превышает потенциальный риск	AU TGA – В1
Эбастин	Не классифицирован FDA	–
Азеластин	С	–
Кетотифен	Не классифицирован FDA	AU TGA – В1
Левосетиризин	В	–
Фексофенадин	С	AU TGA – В2
Дезлоратадин	С	AU TGA – В1

действий на плод человека. При этом исследования на животных не выявили свидетельств повышенного риска повреждения плода. В категорию B2 входят ЛС, которые применяли только у ограниченного числа беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенных вредных воздействий на плод человека, а исследования на животных неадекватны или могут отсутствовать, но имеющиеся данные не свидетельствуют о повышенном риске повреждения плода. Категория B3 охватывает ЛС, которые принимались только ограниченным числом беременных женщин и женщин детородного возраста без увеличения частоты пороков развития или других прямых или косвенных вредных воздействий на плод человека. Исследования на животных показали свидетельства учащения случаев повреждения плода, значение которого у человека считается неопределенным. Категория C включает ЛС, которые вследствие своего фармакологического действия оказали или могут быть заподозрены в причинении вредного воздействия на плод человека или новорожденного, не вызывая пороков развития. Эти эффекты могут быть обратимыми. В категорию D входят ЛС, которые вызвали, предположительно вызвали или могут вызвать увеличение частоты случаев пороков развития человеческого плода или необратимых повреждений. Эти препараты также могут иметь неблагоприятные фармакологические эффекты. Категория X включает ЛС, которые имеют настолько высокий риск необратимого повреждения плода, что их не следует использовать во время беременности или при возможности беременности [18].

Таким образом, в решении о назначении ЛС в спорных ситуациях возможно обращение к данным двум классификациям.

Классификация основных ЛС для лечения аллергических заболеваний с позиции их применения при беременности представлена в табл. 1.

Отдельно стоит упомянуть применение при беременности назальных деконгестантов. В ряде случаев врачи при лечении аллергического ринита находят применение и данной группе ЛС. Ни один из них в настоящее время не классифицирован FDA и AU TGA. В крупном эпидемиологическом исследовании, авторы которого проанализировали данные за 17 лет (1993–2010 гг.), было показано, что с применением интраназальных деконгестантов в I триместре беременности связано развитие пилоростеноза (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,0–3,5), выше вероятность при применении производных имидазолина – оксиметазолина или ксилометазолина (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1–4,5) и наиболее часто пилоростеноз развивался при применении ксилометазолина (ОШ 2,9, 95% ДИ 1,0–7,9). Во II или III триместрах таких взаимосвязей обнаружено не было. Риск образования трахеопищеводного свища был связан с приемом производных имидазолина в I триместре (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,2–8,9). Эта связь отсутствовала во II или III триместре. Авторы также обнаружили связь между аномалиями собирательной си-

стемы почек и воздействием оксиметазолина во II триместре (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,3–6,9) [19].

Общая рекомендация при применении интраназальных деконгестантов – не превышать рекомендуемую дозу.

Таким образом, на основании имеющихся данных можно предложить следующие рекомендации:

1. Женщин с тяжелыми аллергическими заболеваниями следует обследовать до беременности для безопасного проведения кожных проб, провокационных тестов или других исследований, которые могут быть необходимы для постановки окончательного диагноза, и формирования плана ведения их во время беременности.

2. Ринит достаточно часто встречается во время беременности, и его этиология включает ринит беременных, аллергический ринит, синусит и медикаментозный ринит. В данной ситуации промывание носа физиологическим раствором может быть эффективно при всех формах ринита и должно быть рекомендовано в первую очередь [20, 21].

3. Отдельно стоит упомянуть ринит беременных, к симптомам которого относятся заложенность носа и выделения, продолжающиеся в течение 6 нед или более во время беременности, при отсутствии других причин ринита. Симптомы полностью разрешаются в течение 2 нед после родов. В большинстве случаев с ринитом беременных возможно справиться только немедикаментозными мерами [22].

4. У беременных женщин с сохраняющимися симптомами аллергического ринита на фоне немедикаментозного лечения возможно применять:

- а) интраназальные формы кромолина натрия (одно впрыскивание в ноздрю до шести раз в день) для пациентов с легкими симптомами;

- б) назальные спреи с глюкокортикоидами в случае средней и тяжелой степени течения заболевания;

- в) пероральные H₁-антигистаминные препараты цетиризин и лоратадин могут быть препаратами выбора в данном случае;

- г) избегать или ограниченно использовать назальные деконгестанты, так как они могут вызвать повторную заложенность после нескольких дней использования.

5. Беременным с хронической крапивницей возможно назначение лоратадина или цетиризина. В случае тяжелых обострений возможно пероральное назначение преднизолона, лучше во II и III триместрах [23].

6. Лечение атопического дерматита во время беременности должно быть направлено на предотвращение контакта с провоцирующими факторами, максимальное использование смягчающих средств и пероральных антигистаминных препаратов при наличии зуда:

- а) из топических средств возможно применение гидрокортизона;

- б) возможно назначение коротких пероральных курсов преднизолона во II и III триместрах, однако следует избегать приема пероральных глюкокортикоидов в течение I триместра.

Учитывая, что в настоящее время нет единых рекомендаций, посвященных терапии аллергических заболеваний при беременности, во многих случаях безопасность лечения зависит от мнения и опыта врача. В связи с этим необходимо создание клинических рекомендаций лечения аллергических заболеваний, в соот-

ветствии с которыми практикующий специалист может принять верное решение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ring J, Akdis CA, Agache I. What is allergy, *Global Atlas of Allergy*. *Eur Acad Allergy Clin Immunol* 2014; 2–3.
- Trønnes H, Wilcox AJ, Markestad T, et al. Associations of maternal atopic diseases with adverse pregnancy outcomes: a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28 (6): 489–97. DOI: 10.1111/ppe.12154. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359226; PMCID: PMC4237061.
- Saito-Abe M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, et al; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Association of Maternal History of Allergic Features with Preterm Pregnancy Outcomes in the Japan Environment and Children's Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182 (7): 650–62. DOI: 10.1159/000513749. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33601376.
- Hvas Mortensen L, Helweg-Larsen K, Nybo Andersen A-M. Socioeconomic differences in perinatal health and disease. *Scand J Public Health* 2011; 39: 110–4.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl. 1): S2–10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl_1.s2. PMID: 10943631; PMCID: PMC1765943.
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 1993; 14 (7): 353–6.
- Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97 (5): 389–96.
- Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, et al. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151 (9): 4562–73.
- Savilähti E, Siltanen M, Pekkanen J, Kajosaari M. Mothers of very low birth weight infants have less atopy than mothers of full-term infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1851–4.
- Danielewicz H, Debińska A, Myszczyńska G, et al. Sensitisation patterns and allergy outcomes in pregnant women living in the urban area. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17: 46. DOI: 10.1186/s13223-021-00547-0
- Pali-Schöll I, Namazy J, Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organ J* 2017; 10 (1): 10. DOI: 10.1186/s40413-017-0141-8. PMID: 28286601; PMCID: PMC5333384.
- Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 597–606.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. *Primary prevention of food allergy*. *Allergy* 2014; 69 (5): 590–601. DOI: 10.1111/all.12398. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24697491.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; COMMITTEE ON NUTRITION; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics* 2019; 143 (4): e20190281. DOI: 10.1542/peds.2019-0281. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30886111.
- Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (5): 1373–82. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.040. Epub 2014 Feb 9. PMID: 24522094; PMCID: PMC4004710.
- Frazier AL, Camargo CA Jr, Malspeis S, et al. Prospective study of peripregnancy consumption of peanuts or tree nuts by mothers and the risk of peanut or tree nut allergy in their offspring. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (2): 156–62. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.4139. PMID: 24366539.
- Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician* 2010; 56 (3): 239–41. PMID: 20228306; PMCID: PMC2837687.
- <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>
- Yau WP, Mitchell AA, Lin KJ, et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (2): 198–208. DOI: 10.1093/aje/kws427
- Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician* 2009; 80 (10): 1117–9. PMID: 19904896; PMCID: PMC2778074.
- Garavello W, Somigliana E, Acaia B, et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151 (2): 137–41. DOI: 10.1159/000236003. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19752567.
- Gani F, Braid A, Lombardi C, et al. Rhinitis in pregnancy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35 (8): 306–13. PMID: 14653050.
- Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017; 40 (2): 121–32. DOI: 10.1007/s40264-016-0479-9. PMID: 27878468.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Аникин Георгий Станиславович – доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБУ «Поликлиника №3», филиал «Хадасса Медикал ЛТД». E-mail: medi321@mail.ru

Georgiy S. Anikin – Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Clinic №3, Branch Office of Hadassah Medical Ltd. E-mail: medi321@mail.ru

Илютина Серафима Анатольевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Serafima A. Ilyutina – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Мехоношина Ольга Олеговна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Olga O. Mekhonoshina – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Хачатуров Михаил Викторович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Mikhail V. Khachaturov – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Костин Роман Константинович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Roman K. Kostin – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Исаакян Юрий Анатольевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Yury A. Isaakyan – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Мезенчук Анастасия Игоревна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Anastasia I. Mezenchuk – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Лавров Владислав Сергеевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Vladislav S. Lavrov – student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Специфические дерматозы беременности

В.В. Козловская^{✉1}, И.В. Тихоновская²

¹Питтсбургский университет, Питтсбург, США;

²УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск, Беларусь

✉viktoriakozlovskaya@yahoo.com

Аннотация

Статья посвящена специфическим дерматозам беременности (СДБ) – заболеваниям, которые возникают у беременных или сразу после родов. Авторы делятся собственными наблюдениями и анализируют опыт своих коллег. По современной классификации к СДБ относятся пемфигоид беременных, полиморфный дерматоз беременных, внутрипеченочный холестаз беременных, атопический дерматит беременных. Под атопическим дерматитом подразумеваются экзема, пруриго и зудящий фолликулит беременных. Частота встречаемости, прогноз для беременной и плода, риск рецидивирования при последующих беременностях этих заболеваний различны. По данным литературы, самым частым дерматозом беременных является полиморфный дерматоз беременных, самым опасным для плода – внутрипеченочный холестаз беременных. В большинстве случаев для лечения СДБ необходима поддерживающая терапия (антигистаминные, топические и системные кортикостероиды), специфического лечения с применением урсодезоксихолевой кислоты требует внутрипеченочный холестаз беременных.

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

Для цитирования: Козловская В.В., Тихоновская И.В. Специфические дерматозы беременности. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 17–21. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000037

Pregnancy-specific dermatoses

Viktoria V. Kozlovskaya^{✉1}, Irina V. Tikhonovskaya²

¹University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA;

²Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

✉viktoriakozlovskaya@yahoo.com

Abstract

The paper focuses on the pregnancy-specific dermatoses (PSD), the disorders that occur during pregnancy or immediately after delivery. The authors present their own findings and assess the experience acquired by their colleagues. According to modern classification, PSD include gestational pemphigoid, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and atopic dermatitis of pregnancy. Atopic dermatitis refers to eczema, prurigo, and pruritic folliculitis of pregnancy. The prevalence, prognosis for pregnant women and fetuses, and the recurrence risk in subsequent pregnancies vary in these disorders. According to literature, polymorphic eruption of pregnancy is the most common PSD, and intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most dangerous for the fetus. In the majority of cases the PSD treatment requires maintenance therapy (antihistamines, topical and systemic corticosteroids); intrahepatic cholestasis of pregnancy requires specific treatment with ursodeoxycholic acid.

Key words: dermatoses of pregnancy, gestational pemphigoid, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, atopic dermatitis of pregnancy.

For citation: Kozlovskaya V.V., Tikhonovskaya I.V. Pregnancy-specific dermatoses. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 17–21. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000037

Во время беременности кожа подвержена влиянию гормональных факторов, что приводит к различным ее изменениям. Изменения кожи у беременных можно условно разделить на три основные группы: физиологические состояния (например, усиление гиперпигментации сосков), ухудшение или улучшение кожных заболеваний, развившихся до беременности (например, обострение псориаза у части беременных) и специфические дерматозы беременности (СДБ). Под понятием СДБ подразумеваются заболевания, которые развиваются на фоне беременности или сразу после нее и не возникают у небеременных. Учитывая значимость патологии в клинической практике дерматологов и акушеров-гинекологов, статья посвящена этим заболеваниям.

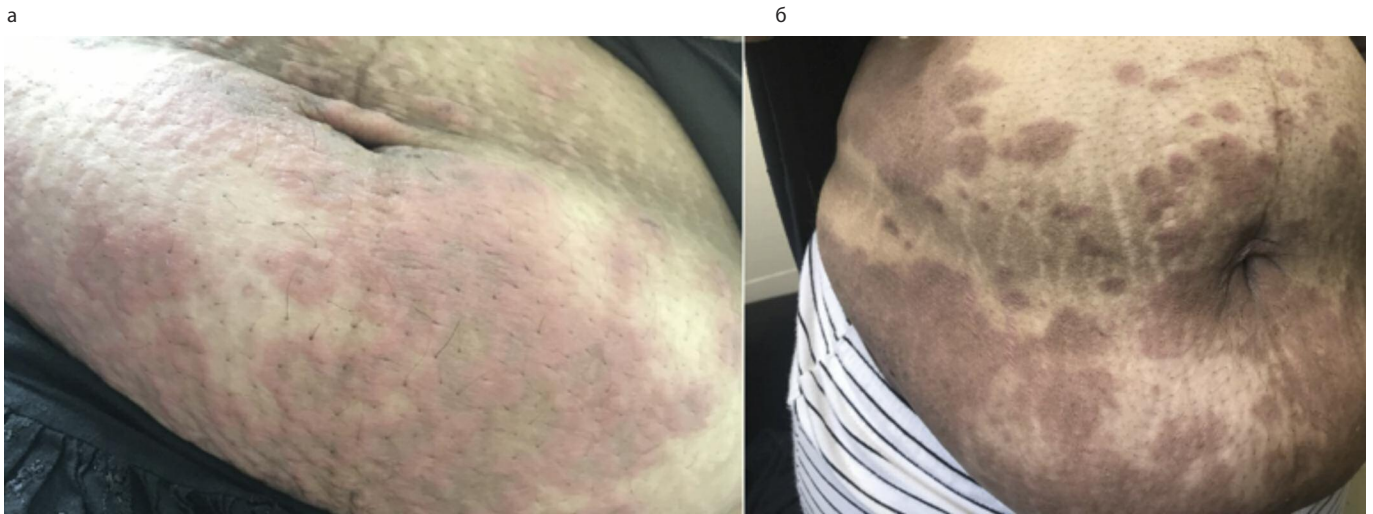
По последней классификации (С. Ambros-Rudolph и соавт., 2006) к СДБ относят пемфигоид беременных –

ПБ (устаревший синоним: герпес беременных), полиморфный дерматоз беременных (ПДБ), внутрипеченочный холестаз беременности – ВХБ (синоним: зуд беременных), атопический дерматит беременных – АДБ (синоним: атопические высыпания беременных).

Пемфигоид беременных

ПБ – редкое аутоиммунное заболевание беременности, возникающее с частотой 1 случай на 50 тыс. беременностей. В 1/4 случаев заболевание может начаться после родов и повторяться во время приема оральных контрацептивов, а также может рецидивировать при последующих беременностях. ПБ был описан при трофобластических опухолях плацентарного ложа [1]. Основой патогенеза ПБ является повышенный уровень антител подкласса иммуноглобулинов (Ig) G₁ к трансмембранному протеину гемидесмосом BP180.

Рис. 1. ПБ: а – эритематозные, уртикарноподобные высыпания, возникшие сразу после родов; б – вторичная пигментация после разрешения высыпания после применения системных стероидов.



Заболевание начинается остро, сопровождается выраженным зудом и уртикарноподобными высыпаниями, которые вначале локализуются в околопупочной области (специфический признак), а затем распространяются центробежно, вовлекая конечности (рис. 1). Лицо, ладони, слизистые обычно не поражены. Важно отметить, что папулы, бляшки, везикулы и пузыри обычно начинаются позже, что может отложить диагноз ПБ.

Диагностика ПБ невозможна без рутинной гистопатологии и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Для ПИФ необходимо забирать клинически неизмененную кожу. Гистологически определяются субэпидермальные пузыри и инфильтрат с большим количеством эозинофилов. До формирования пузырей в биоптате может преобладать спонгиоз, как при экземах. При ПИФ выявляются отложения комплемента 3 (C3) с/без отложения IgG. Метод не прямой иммунофлюоресценции менее чувствительный. В некоторых странах доступен модифицированный метод не прямой иммунофлюоресценции с использованием комплемента, а также коммерчески доступен иммуноферментный анализ для выявления антител против VP180-NC16a в крови [2].

Имеются данные о том, что раннее начало ПБ и наличие пузырей связаны с неблагоприятными исходами для плода в виде преждевременных родов. Примерно у 10% новорожденных отмечается легкая форма ПБ, которая постепенно проходит. После беременности возникает повышенный риск вторичных аутоиммунных заболеваний, из которых наиболее распространенным является диффузный токсический зоб.

ПБ часто проходит без лечения в течение недель или месяцев после родов. При сильном зуде применяются местные и системные глюкокортикостероиды, а также антигистаминные препараты, которые позволяют добиться ремиссии в более чем 80% случаев. По показаниям применяется преднизолон в начальной дозе

20–40 мг/сут или 0,5 мг/кг/сут с постепенным повышением до 1–2 мг/кг/сут при необходимости и снижением дозы до поддерживающей после достижения клинического эффекта [3]. Если заболевание персистирует после беременности, возможно применение иммуносупрессивных препаратов (циклоsporин, дапсон, азатиоприн). Был описан редкий случай ПБ, который длительно персистировал после беременности, не поддавался терапии глюкокортикостероидами и другими традиционными методами лечения и купировался после курса внутривенного IgG и ритуксимаба [4]. Также описан и случай успешного применения дупилумаба для лечения ПБ [5].

Полиморфный дерматоз беременных

ПДБ – самый частый дерматоз беременности, возникающий примерно у каждой 200-й роженицы. Патогенез ПДБ неизвестен. Одна из наиболее правдоподобных теорий предполагает, что растяжение кожи живота приводит к повреждению соединительной ткани и аллергической реакции.

Высыпания обычно напоминают крапивницу, реже отмечаются бляшки или эритематозные пятна. Также описаны экзематозные элементы, полициклическая эритема, мишеневидные высыпания, которые напоминают многоформную экссудативную эритему. Реже выявляются везикулы или псевдовезикулы. Характерна локализация высыпаний в области растяжек при отсутствии поражения кожи области пупка.

Гистопатологическое исследование при ПДБ неспецифично и ПИФ отрицательна [6]. Заболевание обычно протекает без последствий для плода и матери и, как правило, не повторяется, за исключением многоплодных беременностей. При сильном зуде могут использоваться топические стероиды или антигистаминные препараты. Системная терапия обычно не требуется.

Внутрипеченочный холестаз беременных

ВХБ является редким генетическим гормонозависимым заболеванием. Обычно он развивается в поздние сроки беременности с внезапного возникновения зуда. Заболевание чаще всего наблюдается в Южной Америке, а самая низкая заболеваемость – в Европе и Северной Америке. Самая высокая встречаемость ВХБ в Чили. Его распространенность в Западной Европе составляет от 0,3 до 0,7% [7].

Одним из факторов патогенеза является мутация в генах (*ABCB4*, *ABCB11* и *ATP8B1*), кодирующих белки – переносчики желчи. Легкая дисфункция этих генов может не привести к клиническим симптомам у небеременных, однако, когда способность транспортеров выделять субстраты превышена (во время беременности), возникает холестаз. Холестатическое влияние метаболитов эстрогена и прогестерона в позднем периоде беременности, вирусная инфекция гепатита В и С, дефицит селена, повышение проницаемости кишечного тракта и прием некоторых медикаментов (цетиризин, метилдопа, макролидные антибиотики и др.) являются дополнительными отягощающими факторами [7].

Пациенты обычно жалуются на интенсивный генерализованный зуд, который часто начинается на ладонях и подошвах. Первичных поражений кожи не наблюдается, из вторичных изменений отмечаются эксфолиация, лихенификация, пруриго. Поверхности конечностей, ягодиц и живота обычно поражены сильнее. Желтуха является осложнением у людей с наиболее тяжелыми и длительными эпизодами заболевания. Зуд обычно сохраняется до родов, а затем проходит спонтанно в течение нескольких дней. Практически у 1/2 пациенток заболевание повторяется при последующих беременностях.

ВХБ связан со значительным риском для плода (преждевременные роды, интранатальный дистресс плода, окрашивание меконием амниотической жидкости, аномальный сердечный ритм плода). В редких случаях (1–2%) может произойти потеря плода. Риск для плода коррелирует с повышением уровня сывороточной желчи выше 40 мкмоль/л и поздним началом ВХБ (больше 34 нед беременности). Пациентки с прегестационным диабетом, преэклампсией, ВХБ или холецистэктомией в анамнезе, а также курящие более склонны к развитию тяжелого заболевания [8]. Материнский прогноз благоприятный, но ночной зуд может быть довольно мучительным, вызывая бессонницу, усталость, психический стресс. Тяжесть зуда, однако, не коррелирует с уровнем желчной кислоты в сыворотке крови [7].

Гистопатология неспецифична и проводится лишь для исключения другой патологии. Диагноз подтверждается обнаружением повышенного уровня желчных кислот в сыворотке крови (выше 11 мкмоль/л у беременной при норме 0–6 мкмоль/л).

Для терапии применяется урсодезоксихолевая кислота, которая используется в дозе 15 мг/кг или 1 г в день вне зависимости от массы тела (на один или два приема), при отсутствии клинического или биохимического улучше-

ния доза может быть повышена постепенно на 500 мг каждые 3–14 дней до 2 г (2000 мг) в сутки.

Есть наблюдения, указывающие на эффективность рифампицина при лечении ВХБ за счет его способности снижать уровень желчных кислот в сыворотке крови. По полученным данным, общая суточная доза рифампицина составляла от 300 до 1200 мг. Зуд улучшился у 11 из 16 (69%) пациенток, а уровень желчных кислот снизился у 14 из 27 (54%) [9, 10].

Применение холестирамина препятствует реабсорбции желчных кислот, однако может сопровождаться стеатореей с выведением жирорастворимых витаминов. Снижение уровня витамина К может привести к значительному перинатальному кровотечению у матери и новорожденного. Исследование с участием 84 беременных женщин, сравнивающих урсодезоксихолевую кислоту с холестирамином, показало, что холестирамин менее эффективен и плохо переносится [11].

Атопический дерматит беременных

В понятие АДБ объединены экзема, пруриго (пчесуха) и зудящий фолликулит беременных. Заболевание чаще всего является обострением раннее существующего атопического дерматита, но иногда возникает самостоятельно. Нормальная беременность характеризуется отсутствием сильной иммунной реакции и сниженным ответом Th1 и цитокинов (например, интерлейкин-12, интерферон- γ), что приводит к доминантному ответу Th2 и ухудшает дисбаланс лимфоцитов, уже имеющийся у большинства пациентов с атопией.

В большинстве случаев высыпания возникают в типичных для атопии местах, таких как лицо, шея и сгибательные поверхности конечностей, но у части пациенток могут быть на туловище и конечностях (рис. 2). У 1/3 пациенток развивается папулезная сыпь по типу классических проявлений пчесухи либо фолликулита (рис. 3). Также отмечаются сухость кожи и другие признаки атопического дерматита.

Заболевание протекает благоприятно для матери и плода. Высыпания продолжаются в течение беременности, а затем регрессируют через нескольких недель после родов. Возможно рецидивирование при последующих беременностях. В большинстве случаев достаточно поддерживающей терапии увлажняющими средствами, местными негалоогенизированными глюкокортикостероидами на небольшие участки тела для предотвращения системного эффекта и антигистаминными препаратами. Ультрафиолетовая терапия спектра В безопасна для беременности и может применяться при отсутствии эффекта от традиционного лечения. В особо тяжелых случаях может быть применен циклоспорин [12]. Короткие курсы преднизолона также могут быть использованы в III триместре, однако циклоспорин считается более безопасным [13].

Таким образом, СДБ могут проявляться в разных клинических формах, иногда требуют специальных методов диагностики, отличаются по прогнозу для беременной и плода. Беременную должны курировать дермато-

Рис. 3. Зудящий фолликулит живота и бедер.



Таблица 1. Общая характеристика СДБ

Заболевание	Триместр	Прогноз	Терапия
ПБ	II–III, сразу после беременности	Обычно проходит после беременности, возможны рецидивы при менструациях и последующих беременностях	Поддерживающая (топические или системные стероиды, антигистаминные)
ПДБ	III или сразу после беременности	Проходит после беременности, возможны рецидивы при многоплодных беременностях	Обычно не требуется, топические или антигистаминные при сильном зуде
ВХБ	II–III	Благоприятен для матери, однако может иметь последствия для плода, включая мертворождение в 1–2% случаев	Урсодезоксихолевая кислота и рифампицин. Поддерживающая местная терапия
АДБ	I–II	Проходит или улучшается после беременности	Поддерживающая (топические или системные стероиды, антигистаминные), ультрафиолетовая терапия спектра В

лог совместно с акушером-гинекологом, лечение назначается с учетом национальных протоколов.

Общая характеристика СДБ отражена в табл. 1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Inani K, Meziane M, Bouyahyaoui Y et al. [Choriocarcinoma: a hidden face of pemphigoid gestationis]. *Gynecol Obstet Fert* 2014; 42 (5): 357–9.
2. Al Saif F, Jouen F, Hebert V, et al. Sensitivity and specificity of BP180 NC16A enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (3): 560–2.
3. Genovese G, Derlino F, Cerri A, et al. A Systematic Review of Treatment Options and Clinical Outcomes in Pemphigoid Gestationis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 604945.
4. Narayanan A, Pangti R, Agarwal S, Bhari N. Pemphigoid gestationis: a rare pregnancy dermatosis treated with a combination of IVIg and rituximab. *BMJ Case Rep* 2021; 14 (3).
5. Riquelme-Mc Loughlin C, Mascaró Jr. JM. Treatment of pemphigoid gestationis with dupilumab. *Clin Exper Dermatol* 2021; 46 (8): 1578–9.
6. Massone C, Cerroni L, Heidrun N, et al. Histopathological diagnosis of atopic eruption of pregnancy and polymorphic eruption of pregnancy: a study on 41 cases. *Am J Dermatopathol* 2014; 36 (10): 812–21.
7. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, et al. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine – Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81 (8): 922–39.
8. Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; p. 1–5.
9. Liu J, Murray AM, Mankus EB, et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132 (3): 678–81.
10. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59–63.
11. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129 (3): 894–901.
12. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2013; 26 (4): 274–84.
13. Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet Gynecol Survey* 2011; 66 (10): 654–63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Козловская Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц., Питтсбургский университет. E-mail: viktoriakozlovskaya@yahoo.com
Viktoria V. Kozlovskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, University of Pittsburgh. E-mail: viktoriakozlovskaya@yahoo.com

Тихоновская Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии УО ВГМУ
Irina V. Tikhonovskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vitebsk State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Беременность при аденоме гипофиза со смешанной секрецией

А.А. Гусова✉

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», Москва, Россия
✉ agusova@mail.ru

Аннотация

Современные медицинские технологии позволяют сохранять беременность при разнообразных сопутствующих заболеваниях матери, в том числе имеется возможность проводить хирургические вмешательства прямо во время беременности, сохраняя здоровье матери и плода. В статье представлен клинический случай аденомы гипофиза, секретирующей гормон роста, пролактин и аденокортикотропный гормон. У пациентки наблюдался относительно мягкий вариант течения заболевания. При наличии сглаженной, но характерной клинической картины за прошедшие 10 лет по месту жительства врачи не установили гормональную активность аденомы гипофиза. За период существования опухоли у пациентки дважды наступала беременность. Оба раза беременность была прервана: в первый раз прервать беременность рекомендовал гинеколог, во второй раз это было решением пациентки на фоне манифестации акромегалии и гиперкортицизма. При обращении наблюдалось параселлярное распространение аденомы гипофиза с прорастанием ее в кавернозный синус. Было проведено оперативное лечение, удалена доступная часть опухоли с фрагментом аденогипофиза, далее была проведена лучевая терапия. Возможным последствием лечения являются развитие вторичного гипогонадизма и невозможность наступления спонтанной беременности. Учитывая намерение женщины родить ребенка, целесообразно было бы организовать коллегиальное ведение пациентки гинекологами, эндокринологами, хирургами и анестезиологами. Такое сотрудничество могло бы позволить пациентке реализовать свою репродуктивную функцию.

Ключевые слова: клинический случай, беременность, акромегалия, гиперкортицизм, аденома гипофиза, смешанная секреция.

Для цитирования: Гусова А.А. Беременность при аденоме гипофиза со смешанной секрецией. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 22–27. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000038

Pregnancy in patient with mixed secreting pituitary adenoma

Anna A. Gusova✉

Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia
✉ agusova@mail.ru

Abstract

Contemporary medical technologies make it possible to maintain pregnancy in mothers with various concomitant disorders. Among other things it is possible to perform surgery right during pregnancy without disturbing pregnancy, and maintaining maternal and fetal health. The paper reports the clinical case of pituitary adenoma, secreting growth hormone, prolactin, and ACTH. The female patient had a rather mild course of the disease. Provided that the patient had vague but typical clinical manifestations, hormonal activity of pituitary adenoma has not been determined for ten years in the community clinic. During the period of the tumor existence two pregnancies occurred. Pregnancy was terminated both times: at the first time pregnancy termination was recommended by gynecologist, and at the second time it was the patient herself who made a decision due to the acromegaly and hypercortisolism manifestations. The patient presented with the extension of pituitary adenoma invading the cavernous sinus. Surgery was performed in order to remove the accessible part of the tumor together with a fragment of adenohypophysis, then the patient received radiation therapy. The development of secondary hypogonadism and impossibility of spontaneous pregnancy are the possible treatment effects. Thus, taking into account the woman's intention to have a child, the team efforts of gynecologists of all levels, endocrinologists, surgeons and anesthesiologists, focused on maintaining pregnancy in women with pituitary adenomas would be appropriate. Such cooperation might allow the patient to implement her reproductive function.

Key words: clinical case, pregnancy, acromegaly, hypercortisolism, pituitary adenoma, mixed secretions.

For citation: Gusova A.A. Pregnancy in patient with mixed secreting pituitary adenoma. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductive. 2022; 3–4: 22–27. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000038

Актуальность

Аденомы гипофиза – нередкий вариант образований головного мозга. Популяционная частота аденом гипофиза по разным данным составляет около 20% [1]. Гормонально-активные аденомы гипофиза встречаются в популяции с частотой 0,1%, наиболее частым вариантом гормональной активности является гиперпролактинемия [1–3]. В последние десятилетия было показано, что опухоли, секретирующие пролактин, в большинстве случаев поддаются успешному медикаментоз-

ному лечению. При этом другие, более редкие варианты гормональной активности аденом гипофиза – гиперсекреция соматотропного гормона (СТГ) и аденокортикотропного гормона (АКТГ), вызывающие у взрослых соответственно акромегалию и болезнь Иценко–Кушинга (БИК), часто являются заболеваниями, в меньшей степени поддающимся медикаментозному воздействию. Эти патологии приводят к существенному ухудшению качества жизни и здоровья, инвалидизации пациентов [3–5].

Особым вариантом аденом гипофиза являются опухоли со смешанной гормональной секрецией. Считается, что варианты сочетаний гормональной активности клеток аденомы связаны с источником опухолевых клеток и со степенью их дифференцировки. Наиболее частым вариантом смешанной гормональной активности аденом гипофиза является сочетание гиперпролактинемии и гиперсекреции СТГ, при этом любой вариант аденомы гипофиза со смешанной секрецией обладает более агрессивным ростом, чем аденома, секреторная один гормон. Сочетание секреции аденомой СТГ и АКТГ наблюдается редко и характеризуется частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом [2–4].

Наступление беременности при гиперпролактинемиях на фоне медикаментозной терапии хорошо изучено и описано во многих руководствах [6–8]. Беременности при активных акромегалии и гиперкортицизме, наоборот, являются достаточно редкими и вызывают много вопросов и затруднений у гинекологов первичного звена.

Клинический случай

Пациентка 3. 38 лет обратилась с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст., головные боли и изменение распределения жировой клетчатки – отложение жировой клетчатки в области живота, на спине, плечах и лице, похудение конечностей (рис. 1). Из анамнеза известно, что 16 лет назад впервые были выявлены эндоселлярная аденома гипофиза, гиперпролактинемия до 3053 мМЕ/л (при норме до 727) и снижение тиреотропного гормона (ТТГ) – 0,01 МЕ/л (норма 0,4–4,0) при отсутствии изменений при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы (объем железы 14,4 мл). Был назначен бромкриптин 2,5 мг в день, на фоне лечения пролактин снизился до 1679 нмоль/л, терапию было рекомендовано продолжить, однако приверженность терапии была низкой.

Из представленной медицинской документации известно, что снижение ТТГ до 0,037–0,1 МЕ/л (норма от 0,4) при нормальном уровне тироксина свободного ($T_{4св}$) – 18,2–21,1 пмоль/л (норма 10–23,2) систематически выявлялось при обследовании 6 и 12 лет назад, рекомендовался прием тиреостатиков в дозе 5 мг/сут, пациентка препарат не принимала. За год до обращения при обследовании – эутиреоз, объем щитовидной железы 23 мл.

С 2010 г. периодически выявлялось умеренное повышение кортизола – 742–1002 нмоль/л (норма до 690) при высоконормальном или повышенном АКТГ – 43,6–59,6 пг/мл (норма до 46). За год до обращения АКТГ 23,1 пг/мл (при норме до 58,2), кортизол 590 нмоль/л (при норме до 600), дальнейшее тестирование по поводу эндогенного гиперкортицизма не проводилось.

В возрасте 32 лет впервые выявлено нарушение толерантности к углеводам, которое через 2 года прогрессировало в сахарный диабет. На момент осмотра пациентка получала интенсифицированную инсулинотерапию препаратами гларгин и аспарт, диету не соблюдала, при са-

моконтроле гликемия натощак 7–8 ммоль/л, в течение дня до 11–12 ммоль/л, гликированный гемоглобин 8,8%.

С 34 лет отметила периодическое повышение АД до 130/80 мм рт. ст., в течение года до обращения – повышение АД до 180/100 мм рт. ст., при этом постоянной антигипертензивной терапии пациентка не получала.

За 3 мес до обращения при обследовании – снижение ТТГ – 0,04 МЕ/л при нормальном $T_{4св}$ – 18,2 пмоль/л (норма 10,5–24,5), был назначен тиамазол 5–10 мг/сут. В связи с выявленной гормональной активностью аденомы гипофиза (повышение инсулиноподобного фактора роста 1 – ИФР-1 1104 нг/мл при норме до 307, СТГ 2,08 нг/мл при норме 0–8, кортизол 486 нмоль/л при норме до 600, АКТГ и пролактин в норме) в течение месяца принимала бромкриптин 2,5 мг на ночь.

Менархе в 15 лет, цикл установился сразу, с 26 лет отметила нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи. В течение 3 лет до обращения цикл относительно регулярный с периодическими задержками. Замужем, в течение длительного времени планировали деторождение. За 4 года до обращения во ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России наступила беременность, однако в связи с повышенным уровнем пролактина по месту жительства было рекомендовано прервать беременность, что пациентка и сделала.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентки в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». При физикальном обследовании: пациентка повышенного питания, индекс массы тела 28,7 кг/м². Кожные покровы умеренно гиперемированы, цианотичны, неравномерно пигментированы, ливедо (см. рис. 1). На коже живота обнаруживаются тонкие белесые полосы растяжения. Перераспределение подкожной жировой клетчатки с преимущественным отложением на животе и спине. Гирсутизм – избыточный рост волос на животе, лице, груди, бедрах. Незначительно выраженный экзофтальм, симптом Мебиуса положительный, остальные глазные симптомы отрицательные.

При лабораторном обследовании: пролактин 218 мМЕ/л (норма 40–530), СТГ 4,73 нг/мл (до 8), ИФР-1 1023 нг/мл (до 307), ТТГ < 0,01 мМЕ/л, $T_{4св}$ 15,1 пмоль/л (11,5–22,7), кортизол 588 МЕд/л (норма до 690).

Проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. После приема дексаметазона проведены исследования: кортизол – 828 нмоль/л, АКТГ – 56,8 пг/мл (норма до 46). При УЗИ щитовидной железы: объем железы 38,6 мл, в левой доле анэхогенные образования 5 и 7 мм.

По данным магнитно-резонансной томографии – эндолатеро(D)селлярная аденома гипофиза, супраселлярная цистерна свободна. При обследовании у офтальмолога с проведением компьютерной периметрии нарушений со стороны зрения не выявлено.

На основании данных обследования установлен диагноз: аденома гипофиза смешанной секреции

Рис. 1. Внешний вид пациентки с плюригормональной аденомой гипофиза: а – фото в полный рост; б – руки; в – живот.



(СТГ-АКТГ-пролактинсекретирующая). БИК средней тяжести. Акромегалия, активная фаза. Сахарный диабет, ассоциированный с гиперкортицизмом и акромегалией.

Назначен каберголин внутрь 3 мг/нед, внутрь кетоназол 200 мг/сут, октреотид пролонгированного действия 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, интенсифицированная инсулинотерапия под контролем гликемии. Рекомендовано трансназальное трансфеноидальное нейрохирургическое лечение по поводу макроаденомы гипофиза.

Незадолго до даты госпитализации пациентка обратилась с просьбой перенести госпитализацию в связи с наступлением у нее беременности и желанием прервать

беременность по месту жительства согласно настоятельным рекомендациям гинекологов. Несмотря на многочисленные беседы о возможности сохранения беременности и проведения операции по поводу аденомы гипофиза на фоне беременности с использованием методик и препаратов, разрешенных при беременности, а также разъяснения о возможном развитии вторичного гипогонадизма и потере фертильности как последствии проведения радикальной операции удаления макроаденомы гипофиза, пациентка прервала беременность на сроке 10 нед. Еще через 3 мес пациентка была госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» для проведения оперативного лечения. При лабораторном контроле до операции на фоне кон-

сервативной терапии отмечалось некоторое снижение гормональной активности опухоли: СТГ 2,57 нг/мл, ИФР-1 629 нг/мл (норма до 284), АКТГ 21,5 пг/мл (до 46), кортизол 235 нмоль/л (119–618), пролактин 17 МЕ/мл (59–619).

Лечение. Через полгода после первичного обращения, в возрасте 38 лет, в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» была проведена операция эндоскопического эндоназального трансфеноидального частичного удаления эндолатеро(Р)селлярной аденомы гипофиза. Согласно протоколу оперативного вмешательства, опухоль была кремового цвета, плотной консистенции, занимала всю полость турецкого седла и распространялась в правый кавернозный синус. При операции удалена доступная часть опухоли. По данным патоморфологического исследования удаленной опухоли: аденома гипофиза с инфильтрацией капсулы и фрагмент аденогипофиза. После операции была отмечена нормализация гликемии, отменена сахароснижающая терапия. Через 3 мес после операции гормональная активность аденомы, согласно лабораторным данным, сохранялась, было рекомендовано проведение лучевой терапии. В течение года после операции пациентка не получала терапии, направленной на снижение гормональной активности аденомы гипофиза. Через год после операции, в 39 лет, при гормональном обследовании подтверждено сохранение гормональной активности опухоли: пролактин 178 мМЕ/л (норма 59–619), СТГ 3,17 нг/мл (до 8), ИФР-1 1023 нг/мл (до 307), ТТГ 0,02 мМЕ/л, Т4св 16,6 пмоль/л (11,5–22,7), кортизол 461 МЕд/л (до 618), в ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона кортизол 107 нмоль/л (<50), свободный кортизол в суточной моче 835 нмоль/сут (380–940), гликированный гемоглобин 6,2%. Менструальная функция у пациентки была сохранена, индекс массы тела 26,5 кг/м². С учетом наличия остатков опухоли и ее гормональной активности было проведено лучевое лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». После лучевого лечения было рекомендовано возобновить терапию октреотидом пролонгированного действия 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней и каберголином внутрь 3 мг/нед, а также вновь назначен метформин 2000 мг/сут под контролем гормональных показателей и гликемии.

Исход и результаты последующего наблюдения. Для оценки эффективности проведенного лечения необходима оценка гормонального статуса в отдаленном периоде, однако пациентка стала наблюдаться по месту жительства и не приехала для динамического контроля. С учетом проведения лучевого лечения у пациентки возможно развитие гипопитуитаризма, в том числе вторичного гипогонадизма. Может быть необходима терапия для снижения гормональной активности остаточной ткани опухоли. С учетом возраста пациентки это может помешать реализации ее репродуктивных планов. Что касается функции щитовидной железы, то в данном случае, очевидно, наблюдалось изолированное снижение ТТГ на фоне наличия активной

БИК, что позволяет предположить нормализацию показателей при ликвидации эндогенного гиперкортицизма [9].

Обсуждение

Данный клинический случай представляет особый интерес, так как и при гиперпролактинемии, и при акромегалии, и при гиперкортицизме обычно наблюдается нарушение овуляторной функции и фертильность существенно снижается. А у описываемой пациентки на фоне плюригормональной гиперфункции гипофиза дважды самопроизвольно развилась беременность.

Основными эндокринными нарушениями, определяющими прогноз и тяжесть состояния пациентки, являлись эндогенный гиперкортицизм (БИК) и акромегалия, при этом гиперпролактинемия могла быть следствием масс-эффекта макроаденомы на ножку гипофиза.

В большинстве случаев у пациенток с акромегалией не наблюдается ухудшения течения заболевания при беременности. Считается, что беременность не стимулирует секрецию СТГ аденомой, продукция СТГ аденомой остается автономной. При этом в начале беременности под действием эстрогенов развивается относительная резистентность гепатоцитов к действию СТГ, что проявляется исходным снижением уровня ИФР-1 в крови с дальнейшим повышением его концентрации за счет плацентарного ИФР-1, однако обычно уровень ИФР-1 во время беременности не возрастает более чем на 50% [3, 10]. В сериях наблюдений у большинства пациенток с акромегалией при беременности размеры аденомы оставались неизменными даже без медикаментозного лечения [4, 8, 11, 12].

При наличии активного гиперкортицизма планирование беременности не рекомендуется. Более того, активные акромегалия и гиперкортицизм являются показаниями для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям [13]. Однако в настоящее время накоплен клинический опыт ведения беременности у таких пациенток, который позволяет сохранить жизнь и здоровье матери и ребенка. Ведение такой беременности рекомендуется проводить мультидисциплинарной командой врачей [8, 12, 14].

По данным С.А. Григорьянц и соавт. [15], у беременных женщин с БИК ремиссии удалось добиться в 69% случаев. У пациенток наблюдалась высокая частота осложнений беременности – 77–92%. Наиболее часто регистрировались внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды (более 50% случаев), перинатальная смертность (до 25%). Однако до 70% рожденных детей были практически здоровы, а выявленные отклонения – неспецифичны [3, 4, 15, 16].

Согласно данным зарубежных авторов, за историю существования PubMed до июня 2020 г. было описано 62 случая беременности при достоверно диагностированной БИК [12, 14, 17]. При этом более чем в 50% случаев беременность сопровождалась неблагоприятными материнскими или перинатальными исходами. На

фоне хирургического и медикаментозного лечения, которое проводилось в 40% случаев, исходы беременности были лучше. Предпочтительным вариантом лечения является трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, при этом варианте наблюдалось более 85% благоприятных перинатальных исходов. Наилучшим временем для проведения операции считается начало II триместра беременности. Еще одним вариантом является медикаментозная терапия, которая назначается во время II и III триместров беременности [17]. При этом препаратом выбора при беременности является метирапон, в то время как кетоконазол обладает тератогенным эффектом и рекомендован только в крайнем случае при непереносимости метирапона [5].

Вне зависимости от гормональной активности опухоли женщинам с макроаденомами гипофиза (более 1 см) во время беременности рекомендована оценка полей зрения для своевременного выявления отрицательной динамики и проведения соответствующего лечения при необходимости [4, 8, 11, 12]. В нашем случае не наблюдалось супраселлярного роста аденомы гипофиза и риск развития хиазмального синдрома на фоне гиперплазии гипофиза во время беременности был минимальным.

Важнейшими параметрами, оказывающими основное влияние на течение беременности как при акромегалии, так и при гиперкортицизме, являются симптоматические нарушения – артериальная гипертензия и сахарный диабет [4, 8, 11, 12].

Динамика симптомов заболевания, а также изолированное снижение ТТГ в дебюте заболевания при небольшой эндоселлярной аденоме гипофиза позволяют предположить, что опухоль исходно продуцировала АКТГ [10]. При этом, исходя из клиники, выраженность гиперкортицизма была незначительной и обнаружить его можно было только при проведении диагностических проб, которые не были выполнены в течение пер-

вых 16 (!) лет после выявления аденомы гипофиза. Тем не менее с точки зрения осуществления репродуктивных планов первая беременность была наиболее благоприятной.

Заключение

Таким образом, за время от дебюта заболевания до операции удаления аденомы пациентка дважды беременела. И несмотря на наличие репродуктивных планов, оба раза было принято решение о прерывании беременности. При этом, согласно современным представлениям, наличие гиперпролактинемии и аденомы гипофиза не является противопоказанием для беременности. Более того, в большинстве случаев во время беременности не происходит прогрессирования пролактинсекретирующих опухолей гипофиза [7]. Наличие аденомы гипофиза, секретирующей гормон роста, а тем более АКТГ, является крайне неблагоприятным фоном для развития беременности, однако с учетом существующих способов лечения также не является абсолютным противопоказанием для беременности и родов. При сохранении нарушения функции тиреотрофов со снижением ТТГ на фоне гиперкортицизма при беременности вести пациентку следует исходя из принципов ведения беременных с вторичным гипотиреозом. У данной пациентки наиболее благоприятным в отношении перинатальных исходов представляется сохранение первой беременности, в период минимальной выраженности артериальной гипертензии и сахарного диабета, ухудшающих прогноз.

Дополнительная информация

Согласие пациентки. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer* 2004; 101 (3): 613–9.
- Дзеранова Л.К., Абойшева Е.А., Федорова Н.С. и др. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина. Ожирение и метаболизм. 2020; 17 (3): 233–40. [Dzeranova L.K., Aboisheva E.A., Fedorova N.S. et al. Slozhnosti v diagnostike adenom so smeshannoi sekretsiei somatotropnogo gormona i prolaktina. *Ozhirenie i metabolizm*. 2020; 17 (3): 233–40 (in Russian).]
- Пронин В.С., Потешкин Ю.Е., Гитель Е.П. и др. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Pronin V.S., Poteshkin Yu.E., Gitel E.P. *Modern strategy of diagnosis and treatment with somatotropin*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. М., 2014. [Public organization "Russian Association of Endocrinologists". *Clinical guidelines. Acromegaly: clinic, diagnosis, differential diagnosis, methods of treatment*. Moscow, 2014 (in Russian).]
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Проект клинических рекомендаций. Болезнь Иценко–Кушинга. М., 2021. [Public organization "Russian Association of Endocrinologists". *Draft clinical guidelines. Itsenko-Cushing's disease*. Moscow, 2021 (in Russian).]
- Дзеранова Л.К., Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. *Вестн. репродуктивного здоровья*. 2011; февраль: 16–21. [Dzeranova L.K., Bykanova N.S., Pigarova E.A. *Giperprolaktinemiia i beremennost': osnovnye dostizheniia i nereshennye voprosy*. *Vestn. reproduktivnogo zdorov'ia*. 2011; fevral': 16–21 (in Russian).]
- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М., 2014. [Public organization "Russian Association of Endocrinologists". *Clinical guidelines for hyperprolactinemia: clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods*. Moscow, 2014 (in Russian).]
- Petersenn S, Christ-Crain M, Droste M et al. Pituitary Disease in Pregnancy: Special Aspects of Diagnosis and Treatment? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2019; 79 (4): 365–74.
- Tamada D, Kitamura T, Takahara M et al. TSH ratio as a novel diagnostic method for Cushing's syndrome. *Endocrine J* 2018; 65 (8): 841–8.

10. Laway BA. Pregnancy in acromegaly. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6 (6): 267–72.
11. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019; 14 (2): 85–96.
12. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2021; 185 (3): G1–G33.
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» с изменениями и дополнениями от 27 декабря 2011 г. [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. №736 "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности" с изменениями и дополнениями от 27 декабря 2011 г.]
14. Sridharan K, Sahoo J, Palui R et al. Diagnosis and treatment outcomes of Cushing's disease during pregnancy. *Pituitary* 2021; 24 (5): 670–80.
15. Григорьянц С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. и др. Течение беременности и родов и их последствия у пациенток с болезнью Иценко–Кушинга (БИК). Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (5): 35–6. [Grigor'iants S.A., Belaia Zh.E., Mel'nichenko G.A. et al. Techenie beremennosti i rodov i ikh posledstviia u patsientok s bolezn'iu Itsenko–Kushinga (BIK). *Problemy endokrinologii*. 2016; 62 (5): 35–6 (in Russian).]
16. Репина М.А. Гиперкортицизм и беременность. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (3): 116–23. [Repina M.A. Giperkortitsizm i beremennost'. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017; 66 (3): 116–23 (in Russian).]
17. Benothman W, Saad G, Kacem M, Ach K. Three Successful Pregnancies in a Patient with Recurrent Cushing's Disease. *Case Rep Endocrinol* 2021; 1: 1–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Гусова Анна Аузбиевна – канд. мед. наук, ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России. E-mail: agusova@mail.ru
Anna A. Gusova – Cand. Sci. (Med.), Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical Biological Agency of Russia. E-mail: agusova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Клинический случай беременности у пациентки с зеркальным расположением органов

С.И. Михалевич^{✉1}, Н.Н. Рубахова¹, Е.В. Спиридонова², С.А. Креер¹

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

²ГУ «Республиканский научный центр "Мать и дитя"», Минск, Беларусь

[✉]reproduction2008@tut.by

Аннотация

В современной медицине практикующие врачи – акушеры-гинекологи сталкиваются с заболеваниями у пациенток, которые нуждаются в постоянном мониторинге и лечении врачами различных специальностей. Успех в лечении патологий и ведении беременности у данных женщин будет зависеть от преемственности в работе врачей. Одним из таких заболеваний является синдром Зиверта–Картагенера. В статье представлены обзор литературы о современных представлениях о данном заболевании, клинический случай спонтанной беременности у пациентки и особенности ведения беременности, которые привели к успешному исходу.

Ключевые слова: бесплодие, первичная цилиарная дискинезия, мукоцилиарный клиренс, синдром Зиверта–Картагенера, декстракардия, обратное расположение органов, бронхоэктазы, синусит.

Для цитирования: Михалевич С.И., Рубахова Н.Н., Спиридонова Е.В., Креер С.А. Клинический случай беременности у пациентки с зеркальным расположением органов. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 28–33. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000039

A clinical case of pregnancy in a patient with a mirror arrangement of organs

Stanislava I. Mikhalevich^{✉1}, Nataliia N. Rubakhova¹, Elena V. Spiridonova², Svetlana A. Kreyer¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus;

²State Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

[✉]reproduction2008@tut.by

Abstract

In modern medicine, practicing obstetricians and gynecologists face diseases in patients who need constant monitoring and treatment by doctors of various specialties. Success in treating pathologies and managing pregnancy in these women will depend on continuity in the work of doctors. One such disease is syndrome Siewert–Kartagener's. The article presents a review of the literature on modern concepts of this disease, a clinical case of spontaneous pregnancy in a patient, and the features of pregnancy management that led to a successful outcome.

Key words: infertility, primary ciliary dyskinesia, mucociliary clearance, Siewert–Kartagener's, syndrome, dextrocardia, situs inversus, bronchiectasis, sinusitis.

For citation: Mikhalevich S.I., Rubakhova N.N., Spiridonova E.V., Kreyer S.A. A clinical case of pregnancy in a patient with a mirror arrangement of organs. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 28–33. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000039

В 1902 г. русский физиолог и терапевт немецкого происхождения Альфонс Карлович фон Зиверт описал первичную цилиарную дискинезию как триаду, которая включает обратное расположение внутренних органов, синусит и бронхоэктазы, при этом бронхоэктазы автор считал врожденными [1]. В 1933 г. схожие наблюдения подробно описал швейцарский врач Манес Картагенер. Автор также предположил врожденный характер бронхоэктазов [2]. С этого момента заболевание, характеризующееся сочетанием обратного расположения внутренних органов (*situs viscerum inversus*) с бронхоэктазией и пансинуситом, получило название синдрома Зиверта–Картагенера (СЗК).

СЗК (Международная классификация болезней 10-го пересмотра: Q89.3) – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежат врожденные дефекты строения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, например маточных труб, приводящие к нарушению их двигательной активности [3, 4]. Данная патология устанавливается с частотой 1 случай на 15–60 тыс. родившихся живыми [5].

При данной патологии полная транспозиция внутренних органов встречается в 50% случаев, также у 12% отмечается неясное расположение внутренних органов: полиспления (левый изомеризм), аспления (правый изомеризм), удвоение нижней полой вены и сложные врожденные пороки сердца, частота которых в 200 раз выше, чем в общей популяции [6].

Причиной бесплодия у женщин с СЗК считается нарушение движения жидкости в маточных трубах в результате дискинезии цилиарного эпителия (ДЦЭ) [7].

Выявлено значительное количество генов и их мутаций, которые могут быть в основе заболевания. Около 65% больных с ДЦЭ характеризуются биаллельной мутацией, идентифицированной в одном из 32 известных генов [3], чаще всего – в 12 из них: *DNAI1*, *DNAH5*, *NME8*, *DNAH11*, *DNAI2*, *DNAAF2*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *DNAAF1*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DNAL1*. Наиболее часто СЗК возникает в результате мутаций в генах *DNAI1* (2–

9%) и *DNAH5* (15–20%). Мутации в гене *DNAI1* вызывают первичную цилиарную дискинезию 1-го типа. Мутации в гене *DNAH5* вызывают первичную цилиарную дискинезию 3-го типа. Поиск мутаций в указанных генах на сегодняшний день является лучшим методом диагностики. Эти гены кодируют белки, которые образуют внутреннюю структуру двигательных ресничек. В основе ДЦЭ лежат дефектные реснички, которые должным образом не двигаются или вообще не способны к движению. Электронно-микроскопические исследования у пациенток с СЗК выявили отсутствие центрального стержня у ресничек назального и трубного эпителия [7].

Принято считать, что СЗК наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Но не исключено, что цилиарные дефекты могут быть следствием свежей мутации [8].

При классическом развитии заболевания уже с первых дней жизни отмечаются затруднение носового дыхания (сопение), гнойное отделяемое из носа, частое развитие отита, повторные бронхиты и пневмонии. Позднее обнаруживается гнойный или слизисто-гнойный эндобронхит, затем развивается ограниченный пневмосклероз с деформацией бронхов. В дальнейшем это может привести к формированию бронхоэктазов. В старшем возрасте выявляется нарушение репродуктивной функции (у мужчин – снижение подвижности сперматозоидов, гипоспермия, бесплодие, у женщин – внематочная беременность и бесплодие) [5].

Диагноз СЗК устанавливают на основании сочетания симптомов поражения носоглотки и околоносовых пазух, бронхолегочной системы с частичной или полной инверсией внутренних органов. Так как состояние назального клиренса хорошо отражает состояние легочного клиренса, в клинической практике сахариновый тест используется для скрининга СЗК и других заболеваний, состояний, сопровождаемых нарушением мукоцилиарного клиренса. Метод прост, не требует дорогостоящего диагностического оборудования. Он заключается в том, что пациенту, сидящему неподвижно на стуле с несколько наклоненной вперед головой, на медиальную часть нижнего носового хода назальным пинцетом помещают 1 таблетку сахарина (размером примерно 1 мм³) и измеряют время от момента введения сахарина в носовую полость до появления ощущения сладкого вкуса во рту. Во время проведения теста пациента просят не втягивать резко воздух носом и не чихать. В норме это время составляет 5–8 мин. При инфекциях, воздействиях токсических газов, атрофических ринитах, хронических синуситах время увеличивается до 9–20–30 мин и более. Тест проводится не ранее чем через 2 нед после острой респираторной инфекции или обострения хронического процесса в респираторной системе и позволяет оценить мукоцилиарную активность в динамике. Высококчувствительным методом исследования мукоцилиарного клиренса является рентгенографический метод. Так, тефлоновые диски диаметром 1 мм помещают через бронхоскоп на слизистую оболочку трахеи и следят за их движением на мо-

ниторе или фиксируют на видеопленке с регистрацией времени. Скорость их движения вычисляется по пройденному ими расстоянию. В последние годы более предпочтительным методом во многих странах является радиоаэрозольный. Этот неинвазивный метод, относительно простой, недорогой и высокоинформативный, дает возможность напрямую контролировать состояние мукоцилиарного клиренса во всех отделах трахеобронхиального дерева. Однако этот метод, как и два описанных выше, дает представление о суммарном функционировании мерцательного эпителия и транспорта слизи по респираторному тракту [9, 10].

Исследование подвижности ресничек возможно в браш-биоптате слизистой оболочки бронха или носа с помощью фазово-контрастного микроскопа. Между тем такое исследование требует сочетания сложных методик и дорогостоящего оборудования как в процессе подготовки материала, так и для микроскопического исследования и измерения частоты биения ресничек. Недостатком метода является и то, что исследование проводится *in vitro*, когда мерцательный эпителий лишен нервно-гуморальной регуляции. Ультроструктурные дефекты ресничек выявляются с помощью электронной микроскопии. Однако этот метод используется преимущественно в научных целях в силу высокой стоимости и сложности оборудования [11].

При рентгеноскопическом исследовании грудной клетки выявляется, что сердце расположено в правой половине груди, дуга аорты определяется на уровне I ребра. В области поражения определяются инфильтрация легочной ткани и ячеистость легочного рисунка. На стороне поражения купол диафрагмы, как правило, приподнят и малоподвижен. На рентгенограммах околоносовых пазух отмечается их затемнение. С помощью бронхографии и компьютерной томографии находят, что правое легкое имеет двухдолевое, а левое – трехдолевое строение; обнаруживаются одно-, реже двухсторонние бронхоэктазы. При бронхоскопии выявляется диффузный бронхит с довольно обильным гнойным секретом в пораженных бронхах [12]. При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) отмечается зеркальное расположение внутренних органов [13]. В микробной флоре у больных с СЗК отмечается преобладание *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В микрокультуре мокроты часто встречаются бактерии нескольких типов, а преобладание нетуберкулезных микобактерий отмечается в 15% случаев [14, 15].

Представленное клиническое наблюдение интересно не только в самом случае самопроизвольно наступившей беременности у пациентки с СЗК, но и в особенностях ее ведения вследствие тяжелой бронхолегочной патологии.

Клинический случай

Пациентка Ш., 29 лет на момент обращения к врачу. При рождении в 1990 г. была переведена из палаты но-

ворожденных в отделение интенсивной терапии и реанимации в крайнем тяжелом состоянии.

С 14.05.1990 по 26.05.1990 находилась на стационарном лечении с диагнозом: аспирационная бронхопневмония, дыхательная недостаточность 2-й степени (ДН-2). 28.05.1990 снова госпитализирована с тем же диагнозом, а также выраженным обструктивным синдромом, одышкой, температурой субфебрильных цифр. С 2-летнего возраста отмечались частые простудные заболевания. Тогда же в связи с продолжающимся кашлем и выраженной слабостью была госпитализирована с диагнозом: правосторонняя нижнедолевая бронхопневмония, ДН-1, декстракардия.

В 1995 г. направлена к аллергологу и пульмонологу, выставлен диагноз: бронхиальная астма, хроническая пневмония, ДН-2. В 1995 г. больная была госпитализирована с жалобами на кашель, затруднение носового дыхания, вялость, общую слабость в Гомельскую областную клиническую больницу, отделение детской пульмонологии, выставлен диагноз: синдром Картагенера, двухсторонняя хроническая неспецифическая пневмония, непрерывно рецидивирующее течение, ДН-2; гипосмия; аденоиды 3-й степени.

В дальнейшем с 1995 по 2009 г. пациентка наблюдалась в отделении педиатрии Гомельской областной клинической больницы, отделении пульмонологии Гомельской областной туберкулезной клинической больницы по поводу обострений хронической бронхолегочной инфекции (2–3 раза в год).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки пациентки в 5-летнем возрасте было выявлено: легкие вздуты, грудная клетка бочкообразной формы. Сердце расположено справа. С обеих сторон легочный рисунок обеднен, справа в нижних отделах деформирован. Диафрагма неровная, с наличием спаек без признаков осумкованного плеврита. В С₂ определены округлой формы затемнения размерами 1,5×1,5 см без четких контуров с дорожкой к расширенному корню. Слева средняя доля уменьшена в размере, передний синус затемнен. Легочный рисунок деформирован. В С₁₀ бронхоэктазы.

В 2005 г. проводилась компьютерная томография органов грудной клетки и ОБП. При обследовании выявлено: грудная клетка деформирована – правая ее половина уменьшена в объеме. Отмечается обратное расположение внутренних органов грудной клетки и ОБП. Справа задненижние отделы легкого апневматичны, определяются с четким контуром фиброателектаз, плеврокардиальные и плевродиафрагмальные спайки. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. В мокроте определялись грибковая флора, гемофильная палочка, синегнойная палочка, золотистый стафилококк. Больной проводилась терапия антибиотиками, муколитиками, противогрибковыми препаратами, витаминами, иммуномодуляторами, неоднократно осуществлялись санационные бронхоскопии. Пациентке проводились курсы лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки, физиотерапия, фитоте-

рапия. При обследовании сатурация кислорода составляла 96–98%.

В 2010 г. больная госпитализирована в пульмонологическое отделение 9-й Городской клинической больницы г. Минска с диагнозом: синдром Картагенера, полная инверсия внутренних органов, пансинусит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 1-й степени, смешанная форма, ДН-1. Назначено лечение: цефтриаксон, ципрофлоксацин, амброксол, эуфиллин, дексаметазон, Беротек, АЦЦ, аскорбиновая кислота, флуконазол, диклофенак, Мидокалм.

Осенью 2012 г. в связи с развитием кровохарканья поступила в пульмонологическое отделение Гомельской областной туберкулезной клинической больницы с диагнозом: триада Картагенера–Зиверта; вторичные бронхоэктазы нижней доли левого легкого; бронхообструктивный синдром; бронхиальная астма; кровохарканье, ДН-0. Проводилось лечение: бромгексин, этамзилат, АЦЦ, эуфиллин, левофлоксацин, цефтазидим, новокаин, этамзилат, эуфиллин, физиотерапевтическое лечение, КВЧ-терапия.

В 2013 г. госпитализирована в гинекологическое отделение 5-й Городской клинической больницы г. Минска с диагнозом: нарушенная трубная беременность слева; хронический гастрит; бронхиальная астма; СЗК. Оперативное лечение: лапаротомия по Пфанненштилю, трубэктомия слева. Получала препараты: этамзилат, амикацин, Промедол, кеторолак.

В 2014 г. поступила в гинекологическое отделение 1-го Городского противотуберкулезного диспансера г. Минска с диагнозом: двухсторонний туберкулезный сальпингит? Бесплодие 2. Хронический тонзиллит. Хронический аднексит. Хронический гастрит. ХОБЛ. Получала препараты: метронидазол, витамины В₁, В₆, С, Е, плазмол, лоратадин, ципрофлоксацин, флуконазол, тампоны с Димексидом. Туберкулезная этиология заболевания исключена.

В 2015 г. пациентке проведена магнитно-резонансная томография гипофиза, обнаружена микроаденома гипофиза, обследован уровень пролактина, назначен в связи с гиперпролактинемией каберлин 1/2 таблетки 1 раз в 10 дней. При обследовании оториноларингологом в этом же году выявлены множественные полипы носовой полости, хронический полисинусит. В этом же году выполнена операция: двухсторонняя эндоскопическая инфундибулотомия, двухсторонняя верхнечелюстная синусотомия, эндоскопическая септопластика, двухсторонняя подслизистая вазотомия нижних носовых раковин, двухсторонняя латероконхопексия, двухсторонняя задненижняя конхотомия. Больной в связи с обострениями заболевания проводились антибиотикотерапия, лечение глюкокортикоидами, бронходилататорами, антигистаминными препаратами, антигрибковая терапия, витаминотерапия, противовоспалительная терапия, лечение иммуномодуляторами. Выполнены в стационарных условиях три санационные бронхоскопии с эндобронхиальным введением цефотаксима; иммуномодулирующая, муколитическая и вита-

минотерапия. После лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения кашля и количества мокроты. Мокрота приобрела слизистый характер, уменьшилась слабость, повысилась толерантность к физической нагрузке.

В 2018 г. поступила в гинекологическое отделение 1-го Городского противотуберкулезного диспансера г. Минска с диагнозом: двухсторонний туберкулезный сальпингит? Бесплодие 2. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА). Хронический тонзиллит. Хронический аднексит. Хронический гастрит. ХОБЛ. Данных в пользу туберкулезного поражения гениталий не получено. Метросальпингография: правая маточная труба проходима, левая маточная труба отсутствует. Получала препараты: витамины С, Е, плазмол, лоратадин, свечи индометациновые, тампоны с Димексидом, ультразвук с 1% гидрокортизоном на паховую область.

Амбулаторно принимала ингаляции ипратропия бромида и фенотерола, периодически – ацетилцистеин, Мукалтин.

Обследована в 2018 г. на инфекции, передающиеся половым путем, обнаружена уреоплазма, санировалась вместе с мужем. Иммунологический фактор исключен. Спермограмма мужа указывает на фертильность. Генетический паспорт: выявлена мутация, существенно повышающая риск тромбообразования (гена F2-N^o3). Общий физиологический риск нарушения нормального физиологического течения беременности существенно повышен – выявлены также неблагоприятные варианты генов в гомозиготном варианте – PAI-1 (N^o6), MTHFR (N^o7), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Наблюдалась в Городском клиническом роддоме N^o2 в консультативно-диагностическом отделении (Городском центре планирования семьи) с 2018 г. с диагнозом: бесплодие 2, смешанная форма (трубно-перитонеальный фактор и эндокринный фактор). ОАГА. Хронический сальпингофорит с проходимостью правой маточной трубы. Спаечный процесс органов малого таза (СПОМТ). Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. СЗК. ХОБЛ I стадии, смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле легкого справа, ДН-1. Хронический синусит. Мутация генов тромбогенного риска. Пациентке планировалось экстракорпоральное оплодотворение. 14.10.2019 установлен факт спонтанно наступившей беременности, диагноз: беременность 10 нед.

Состоит в браке, регулярная половая жизнь в течение 7 лет. Менструации с 11 лет, установились с 12 лет, по 4 дня, через 24 дня. Последняя менструация с 06.08.2019. Настоящая беременность – вторая, наступила спонтанно. Взята на учет по беременности 18.10.2019, диагноз: беременность 10 нед. ОАГА. Хронический сальпингофорит. СПОМТ. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. СЗК. ХОБЛ I стадии, смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле легкого справа, ДН-1. Хронический синусит. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. Мутация ге-

нов тромбогенного риска. Беременная наблюдалась в группе риска по невынашиванию, хронической фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию, гестозу, кровотечению, тромбоэмболическим осложнениям. Индивидуальный план ведения беременности согласован совместно с сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кафедры акушерства и гинекологии БГМУ, заведующей отделения. Рекомендованы: консультация пульмонолога, гематолога, оториноларинголога, терапевта, генетика, кардиолога 1 раз в триместр и по показаниям, УЗИ ОБП, УЗИ сердца, электрокардиография 1 раз в триместр и по показаниям. Выполнялись 1 раз в месяц обследования: коагулограмма, уровень D-димеров, протеина S, биохимический анализ крови. Рекомендовалось контролировать бактериальный спектр мокроты не реже 1 раза в триместр.

Плановые госпитализации в сроки 20–22 нед, 28–30 нед, 38–39 нед.

Получены следующие результаты обследований.

Общий анализ крови – в пределах нормы до 29-й недели в пределах нормы, далее гемоглобин 109–110 г/л. Общий анализ мочи на протяжении всей беременности в пределах референсных значений, группа крови – В(III) Rh-положительная. ВИЧ (два обследования) – отрицательный, сифилис (два обследования) – отрицательный, гепатиты (В, С) – отрицательный результат, биохимический анализ крови (5 обследований) – без патологии, тиреотропный гормон, тироксин, антитела к тиреопероксидазе – в пределах нормы, обследование на токсоплазмоз, краснуху, вирус герпеса, цитомегаловирус – отрицательные дважды, глюкоза крови в пределах референсных значений, обследование на микоплазмы и хламидии методом полимеразной цепной реакции – отрицательный результат. Цитология без особенностей, в посевах на флору и чувствительность к антибиотикам из шейки матки патогенной бактериальной флоры не выявлено трижды, однократно – эпидермальный стафилококк 103. В мазках на флору дважды обнаружены дрожжеподобные грибы. Показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время в пределах 27,8–29,2 с, D-димеры 160–258 нг/мл, фибриноген 3,52–4,81 г/л, протромбиновое время 11,1–13,9 с, международное нормализованное отношение 1–1,29, протеин S 36–36,8%, гомоцистеин 8,73 мкмоль/л, антитромбин 95–96%. Обследована на антифосфолипидный синдром – отрицательный результат. На электрокардиограмме – праворасположенное сердце.

Эхокардиография (ЭхоКГ) беременной в I триместре: транспозиция внутренних органов, зеркальная декстракардия (левосформированное праворасположенное сердце), уплотнение створок митрального клапана с митральной регургитацией 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, регургитация на клапане легочной артерии 1-й степени. Полости сердца не расширены, аномальные хорды в полости левого желудочка (ЛЖ), общая и локальная сократительная функция миокарда ЛЖ в норме, фракция выброса по Сим-

псону 64%. Полость перикарда и плевральные полости без особенностей.

ЭхоКГ беременной во II триместре: транспозиция внутренних органов, декстракардия, камеры сердца не расширены, стенки не уплотнены, систоло-диастолическая функция миокарда ЛЖ удовлетворительная.

ЭхоКГ беременной в III триместре: транспозиция внутренних органов, декстракардия, камеры сердца не расширены, нерезкое уплотнение створок митрального клапана, аортального клапана, систоло-диастолическая функция миокарда ЛЖ удовлетворительная, регургитация на клапане легочной артерии 1–2-й степени, на клапане легочной артерии – 1-й степени, на митральном клапане – 1-й степени.

УЗИ ОБП в I триместре: каликоэктазия справа, обратное расположение внутренних органов.

УЗИ ОБП во II триместре: признаки расширения чашечно-лоханочной системы и повышенной подвижности левой почки, обратное расположение внутренних органов.

УЗИ ОБП в III триместре: признаки расширения чашечно-лоханочной системы и повышенной подвижности левой почки, обратное расположение внутренних органов, особенности строения желчного пузыря.

УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) в I триместре: гипоплазия, микрокиста правой доли ЩЖ.

УЗИ плода в I триместре: беременность 12 нед и 1 день, без патологии.

УЗИ плода во II триместре: беременность 19 нед и 5 дней, врожденных пороков сердца не выявлено.

УЗИ плода в III триместре: беременность 32 нед и 2 дня, без патологии.

Консультирована генетиком ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в декабре 2019 г. Диагноз: СЗК (аутосомно-рецессивный тип наследования). Риск рождения ребенка с такой наследственной патологией низкий, с пороками развития – 4,5% (общепопуляционный).

Консультирована пульмонологом Минского клинического консультативно-диагностического центра в 5–6 нед беременности. Из мокроты выделена синегнойная палочка. Диагноз: СЗК. ХОБЛ, легкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого легкого. Высев *P. aeruginosa*, ДН-1. Беременность 5–6 нед. Рекомендовано: ингаляции физиологического раствора 5 мл 1–2 раза в день длительно, сальбутамол по 2 вдоха при затруднении дыхания, Геделикс по 1 чайной ложке 2–3 раза в день 10 дней при усилении кашля, антибактериальная терапия при обострении. В 16 нед беременности в связи с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией и ухудшением самочувствия, затруднением дыхания консультирована повторно пульмонологом, сатурация кислорода 95%, рекомендован Фликсотид 125 мкг по 1 вдоху 2 раза в день 2 мес, полоскать рот водой, ингаляции физиологического раствора (минеральной воды) 5 мл 1–2 раза в день длительно.

Консультирована гематологом Минского клинического консультативно-диагностического центра в 5–6 нед беременности. Диагноз: беременность 5–6 нед, отягощенный акушерский анамнез, 1 внематочная беременность 2013 г., отягощенный семейный анамнез по тромбозу, неблагоприятные варианты генов в гомозиготном варианте – PAI-1 (№6), MTHFR (№7), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Рекомендовано: прием фолиевой кислоты по 4 мг/сут, обследование на антифосфолипидный синдром. Повторно консультирована в сроке 7–8 нед. Учитывая дефицит протеина S, данные генетического паспорта, рекомендовано: прием Кардиомагния 75 мг/сут, препарат Курантил не принимать, учитывая ХОБЛ, контроль коагулограммы, уровня D-димеров, протеина S 1 раз в месяц. Последующие консультации – динамическое наблюдение.

Консультирована эндокринологом в Городском эндокринологическом диспансере в сроке беременности 10 нед. Диагноз: гипоплазия ЩЖ (объем ЩЖ 6,3 см³), микрокиста правой доли, эутиреоз. Синдром гиперпролактинемии в анамнезе. Рекомендовано: Йодомарин 200 мкг 1 таблетка 1 раз в сутки.

Консультирована кардиологом в Городском центре экстрагенитальной патологии при беременности в I, II, III триместрах. Диагноз: СЗК. ХОБЛ, легкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого легкого. Малые аномалии сердца (МАС): пролапс митрального клапана (ПМК) 1-й степени с митральной регургитацией (МР) 1, трикуспидальной регургитацией (ТР) 1–2, Но. Рекомендован прием Кардиомагния 75 мг 1 раз в день.

Консультирована терапевтом в 11-й городской поликлинике г. Минска 5 раз. Диагноз: СЗК. ХОБЛ, легкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого легкого. МАС: ПМК 1-й степени с МР 1, ТР 1–2, Но. Гипоплазия ЩЖ, микрокиста правой доли, эутиреоз. Рекомендовано: сальбутамол 2 вдоха при затруднении дыхания, Йодомарин 200 мкг/сут, Кардиомагний 75 мг/сут, поливитамины для беременных.

Консультирована оториноларингологом в сроке беременности до 12 нед и в 29 нед беременности. Диагноз: хронический риносинусит, вне обострения. Рекомендовано: регулярное увлажнение слизистой оболочки носа.

Консультирована стоматологом и офтальмологом до 12 нед беременности: без патологии.

На протяжении всей беременности получала бронхолитические и муколитические средства, фолиевую кислоту 4 мг/сут, Кардиомагний 75 мг/сут до 37-й недели беременности, курсами поливитамины для беременных, препараты магния, с 29-й недели, учитывая гемоглобин 109 г/л, назначен препарат железа Ферромед по 1 таблетке 2 раза в день. В 29 нед беременности в связи с угрозой прерывания получала папаверин 2% внутримышечно. Повышения артериального давления, протеинурии, отеков на протяжении беременности не от-

мечалось. Общая прибавка массы тела 14 кг. Плановая госпитализация в сроке беременности 38–39 нед.

Поступила с началом родовой деятельности для родоразрешения в акушерское наблюдательное отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя» 07.05.2020. Состояние при поступлении удовлетворительное.

Диагноз: беременность 38–39 нед, 1-й период 1-х срочных родов. Головное предлежание. Полное обратное расположение внутренних органов (situs viscerum inversus). СЗК. ОАГА. Хронический сальпингоофорит. СПОМТ. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. ХОБЛ I стадии, смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле легкого справа, ДН-1. Хронический синусит. МАС: ПМК 1 ст. МР 1 ст. ТК 1–2 ст., РкЛА 1 ст. Полиморфизм генов в гомозиготном варианте – PAI-1, MTHFR (C 677T), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Дефицит протеина S (36,8%). Анемия легкой степени. Гипоплазия, микрокиста правой доли щитовидной железы, зутиреоз.

При УЗИ плода: предполагаемая масса тела плода 3300–3500 г, выявлено обвитие пуповиной шеи плода. Гемодинамика фетоплацентарного комплекса не нарушена. По данным кардиотокографии состояние плода удовлетворительное.

Консилиумом решено родоразрешение проводить через естественные родовые пути с ограничением потуг во втором периоде родов.

С целью укорочения второго периода родов произведена эпизиотомия. Родилась живая доношенная девочка массой 3530 г, ростом 55 см с оценкой по шкале Апгар 8 и 8 баллов, закричала сразу. Девочка не унаследовала от матери СЗК. Продолжительность родов составила 7 ч 10 мин. Кровопотеря составила 200,0 мл. После родов продолжена бронхолитическая и муколитическая терапия. Послеродовый период протекал без осложнений. Лактация сохранена.

Анализируя литературные данные и представленное клиническое наблюдение, пришли к выводу, что пациентки с СЗК требуют длительного, пожизненного лечения у врачей многих специальностей (пульмонологов, оториноларингологов, физиотерапевтов, репродуктологов и акушеров-гинекологов) с проведением целого комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Зиверт А.К. Русский врач. 1902; 38: 13–8. [Zivert A.K. Russkii vrach. 1902; 38: 13–8 (in Russian).]
2. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei situs viscerum inversus. Beitrage Zum Klinik der Tuberkulose 1933; 83: 489–501.
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 656. [Khaïtov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; с. 656 (in Russian).]
4. Бобровнический В.И. Первичная цилиарная дискинезия. Медицинский журнал. 2011; 2: 152–6. [Bobrovnichii V.I. Pervichnaia tsiliarnaia diskinezia. Meditsinskii zhurnal. 2011; 2: 152–6 (in Russian).]
5. Павлова Т.Б. Первичная цилиарная дискинезия. Клиническое наблюдение. Бюллетень ВШНЦ СО РАМН. 2016; 1 (107): 75–7. [Pavlova T.B. Pervichnaia tsiliarnaia diskinezia. Klinicheskoe nabludenie. Biulleten' VSNtS SO RAMN. 2016; 1 (107): 75–7 (in Russian).]
6. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. Circulation 2007; 115: 2814–21.
7. Halbert SA, Patton DL, Zarutskie PW, Soules MR. Function and structure of cilia in the Fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. Hum Reprod 1997; 12: 55–8.
8. Розина Н.Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 6: 28–32. [Rozinova N.N. Pervichnaia tsiliarnaia diskinezia u detei. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2003; 6: 28–32 (in Russian).]
9. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной системы: возможности и перспективы. Терапевтический архив. 2001; 3: 73–6. [Kobylianski V.I. Metody issledovaniia mukotsiliarnoi sistemy: vozmozhnosti i perspektivy. Terapevticheskii arkhiv. 2001; 3: 73–6 (in Russian).]
10. Солопов В.Н. Диагностика нарушений мукоцилиарного транспорта и принципы их коррекции у больных ХНЗЛ: методические рекомендации. М., 1987. [Solopov V.N. Diagnostika narusheniï mukotsiliarnogo transporta i printsipy ikh korreksii u bol'nykh KhNZL: metodicheskie rekomendatsii. Moscow, 1987 (in Russian).]
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® McKusick–Nathans Institute of Genetic Medicine. Johns Hopkins University, Baltimore.
12. Артамонов Р.Г. Синдром Зиверта–Картагенера. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2001; 5: 191–5. [Artamonov R.G. Sindrom Ziverta–Kartagenera. Meditsinskii nauchnyi i uchebno-metodicheskii zhurnal. 2001; 5: 191–5 (in Russian).]
13. Эседов Э.М. и др. Синдром Зиверта–Картагенера в практике ЛОР-врача, пульмонолога и акушера-гинеколога. Вестник оториноларингологии. 2016; 81 (5): 19–22. [Esedov E.M. i dr. Sindrom Ziverta–Kartagenera v praktike LOR-vracha, pul'monologa i akushera-ginekologa. Vestnik otorinolaringologii. 2016; 81 (5): 19–22 (in Russian).]
14. Sagel SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. Proc Am Thorac Soc 2011; 8: 438–43.
15. Daniels ML. Genetics, diagnosis, and future treatment strategies for primary ciliary dyskinesia. Expert Opin Orphan Drugs 2015; 3: 31–44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Михалевич Станислава Иосифовна – д-р мед. наук, проф., доц. каф. репродуктивного здоровья и медицинской генетики ГОУ БелМАПО. E-mail: reproduction2008@tut.by
Stanislava I. Mikhailovich – D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: reproduction2008@tut.by

Рубахова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, ГОУ БелМАПО
Nataliia N. Rubakhova – Cand. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Спиридонова Елена Вячеславовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог ГУ РНПЦ «Мать и дитя». E-mail: drlensaspir@mail.ru
Elena V. Spiridonova – Cand. Sci. (Med.), State Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". E-mail: drlensaspir@mail.ru

Креер Светлана Александровна – аспирант каф. репродуктивного здоровья и медицинской генетики ГОУ БелМАПО.
 E-mail: kreersvetlana@mail.ru
Svetlana A. Kreyer – Graduate Student, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: drlensaspir@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.11.2022
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022

Инновационная эра гормональной контрацепции: 2022 год – время появления нового препарата. Оценка экспертов

Аннотация

В рамках XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2022» состоялся круглый стол с участием ведущих экспертов в области гинекологии, эндокринологии, репродуктологии, на котором специалисты обсудили нюансы эффективности и безопасности нового комбинированного гормонального контрацептива с эстетролом.

Ключевые слова: контрацепция, эстетрол, дроспиренон.

Для цитирования: Инновационная эра гормональной контрацепции: 2022 год – время появления нового препарата. Оценка экспертов. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 34–40. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000040

The era of innovation in hormonal contraception: 2022, the year when the new drug appeared. Expert opinion

Abstract

Within the framework of the XXIII Russian scientific and educational forum "Mother and Child – 2022", a round table with the participation of the leading experts in gynecology, endocrinology, and reproductive medicine was held, where experts discussed the nuances of the efficacy and safety of the new estetrol-containing combined hormonal contraceptive.

Key words: contraception, estetrol, drospirenone.

For citation: The era of innovation in hormonal contraception: 2022, the year when the new drug appeared. Expert opinion. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 34–40. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000040

Эстетрол – инновационный эстроген нового поколения

Наталья Михайловна Подзолкова

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Со времени появления первого гормонального контрацептива в 1960 г. произошла настоящая революция, которая развивалась в направлении уменьшения частоты развития побочных эффектов и улучшения состава препаратов. Стратегия сокращения нежелательных явлений шла по направлению снижения дозы этинилэстрадиола (ЕЕ) и замены его на биоидентичные эстрогены.

В 1965 г. в Швеции был выделен новый природный эстроген – эстетрол (Е4). Четыре гидроксильных группы обеспечили уникальный фармакологический профиль препарата:

- самая высокая биодоступность среди всех эстрогенов (70%);
- самый длительный период полувыведения среди всех эстрогенов (24–28 ч);
- отсутствие связывания с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), более 50% – свободная фракция;
- отсутствие активных и канцерогенных метаболитов;
- метаболизм происходит без участия цитохрома P450, а значит, без клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Е4 может оказывать различное влияние на ткани в зависимости от его воздействия на рецепторы эстрогена (ER). В отличие от других эстрогенов, Е4 является

эстрогеном с селективным профилем активации ядерных рецепторов эстрогена ER- α и антагонистом мембранных ER- α . Основываясь на особом фармакологическом профиле, Е4 можно рассматривать как первый натуральный эстроген с избирательным действием в тканях. Это качество обуславливает:

- Эстрогенную активность:
 - подавление овуляции;
 - нейропротективный эффект;
 - повышение минеральной плотности костной ткани;
 - ангиопротективный эффект;
 - пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища.
- Антиэстрогенную активность:
 - антагонистический эффект при избыточной пролиферации в молочной железе в присутствии эстрадиола (Е2).
- Нейтральный эффект – минимальное влияние:
 - на синтез ГСПС, признанного предиктора венозной тромбозной патологии (достойный профиль гемостазиологической безопасности);
 - факторы свертывания крови;
 - синтез ангиотензиногена (нет повышения артериального давления);
 - синтез триглицеридов (профилактика атеросклероза).

Отличия фармакокинетических свойств эстетрола в составе КОК

	E4 (в E4/ДРСП)	E2	EЕ
Пероральная биодоступность	>70%	1% (существенный эффект первого прохождения после перорального введения)	45% (эффект первого прохождения после приема внутрь)
Связывание с транспортными белками	Неспецифическое низкоаффинное связывание ~50% свободная активная фракция • Не связывается с ГСПС и ограниченная индукция синтеза ГСПС	Высокий уровень связывания • С ГСПС (37%) и альбуминами (61%) 1–2% свободная активная фракция	Высокий уровень связывания • 98% связаны с белками плазмы 2% свободная активная фракция • Индуктирует синтез ГСПС и кортизолсвязывающего глобулина в печени
Метаболиты	• Нет активных метаболитов Неактивные метаболиты: преимущественно глюкоuronиды • Не вовлекает ферменты цитохрома P450 в метаболизм	Активные метаболиты: преимущественно E1 • Метаболизм E1 и E2 происходит с вовлечением ферментов цитохрома P450: CYP_{1A2}, CYP_{3A4}, CYP_{3A9}, CYP_{1B1} и CYP_{2C9}	• Гидроксированные и метилированные метаболиты представлены в свободной и конъюгированной форме • EЕ ингибирует ферменты цитохрома P450
Элиминация	$T_{1/2}$ ~24–28 ч	$T_{1/2}$ ~3,6±1,5 ч	$T_{1/2}$ ~20 ч

Примечание. КОК – комбинированный оральные контрацептив, E1 – эстрон, $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Эксперименты, проведенные на клеточной линии рака молочной железы (РМЖ), показали, что при комбинированном применении E2 и E4 последний частично противодействовал индуцированной E2-пролиферации и миграции клеток РМЖ. E4 стимулировал апоптоз при исследовании на клеточной линии РМЖ, в том числе резистентного к эндокринной терапии. Исследователи показали противоопухолевый эффект E4 у крыс на модели РМЖ. По сравнению с E2 E4 показал меньшее влияние на пролиферацию клеток РМЖ.

Профиль безопасности E4 был подтвержден и в клинических исследованиях. Согласно данным литературы, у женщин с недавно диагностированным РМЖ, получавших E4 перорально, при иммуногистохимической оценке опухолей было выявлено увеличение количества апоптотических клеток по сравнению с плацебо. В многоцентровом открытом исследовании Ib/IIa фазы с повышением дозы E4 у женщин в постменопаузе с резистентным распространенным РМЖ, не ответивших на антиэстрогенную терапию тамоксифеном и ингибиторами ароматазы, E4 проявлял противоопухолевый эффект у большей части пациенток.

В отношении сердечно-сосудистой системы у комбинации E4/дроспиренон (ДРСП) зафиксированы протективные эффекты. К ним относят профилактику развития атеросклероза, ускорение процессов репарации эндотелия, вазодилатирующий эффект, увеличение образования оксида азота, уменьшение ригидности сосудистой стенки, обусловленной возрастом и артериальной гипертензией. Доказано отсутствие клинически значимых эффектов в отношении частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и показателей электрокардиограммы при приеме комбинации E4 и

ДРСП в терапевтических и супратерапевтических дозах.

Интересно влияние E4 и на костный обмен. Так, в исследованиях у крыс после овариэктомии E4 снижал уровень остеокальцина и позитивно влиял на прочность костей. Показано, что у женщин в постменопаузе E4 также вызывает дозозависимое снижение С-телопептида и остеокальцина, маркеров резорбции и формирования кости соответственно. В более высоких дозах (20 и 40 мг) E4 стимулирует процессы формирования костной ткани, что подчеркивает потенциальную возможность использования E4 для профилактики остеопороза.

Изучен и нейропротективный эффект E4. Он оказывает промиелинизирующее и ангиогенное действие, может снижать уровень маркеров повреждения головного мозга (кальций-связывающий белок S100B и глиальный фибриллярный кислый белок) и имеет наибольшее количество свободных фенольных гидроксильных групп среди природных эстрогенов, поэтому может оказывать выраженное антиоксидантное действие.

Сегодня на российском рынке появился новый высокоэффективный комбинированный гормональный контрацептив (Эстеретта), сочетающий E4 и ДРСП в одной таблетке. Оказывая минимальное влияние на печень, обладая метаболической нейтральностью, препарат оказывает протективное влияние на сердечно-сосудистую систему, костную и нервную ткань. С точки зрения риска РМЖ указанная комбинация продемонстрировала более безопасный профиль. Все эти характеристики определяют уникальность препарата.

Гормональная контрацепция и гемостаз. Что может предложить новый контрацептив с эстетролом?

Мария Игоревна Ярмолинская

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», заведующая отделением гинекологии №2, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор РАН

Доказательства того, что оральные контрацептивы были связаны с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), появились в скором времени после того, как они вышли на рынок: первый случай ВТЭ был зарегистрирован в 1961 г. у 40-летней женщины, которая принимала Эновид® для лечения эндометриоза. Однако при приеме современных низкодозированных оральных контрацептивов риск тромботических осложнений в 1,5–2 раза ниже, чем у курящих женщин, и значительно уступает частоте тромбозов при беременности и в послеродовом периоде. При этом потенциальная польза от применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) превышает все возможные риски у здоровых женщин моложе 40 лет.

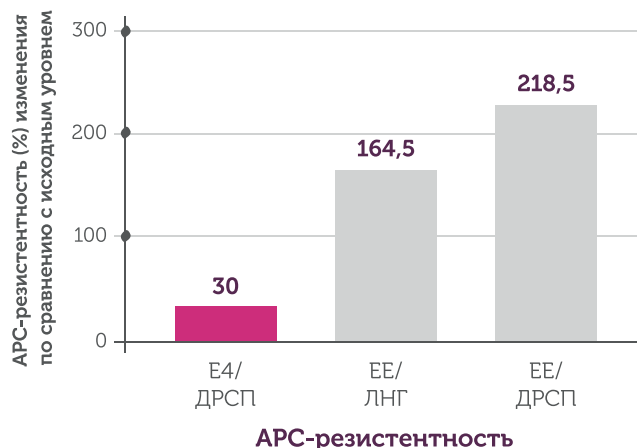
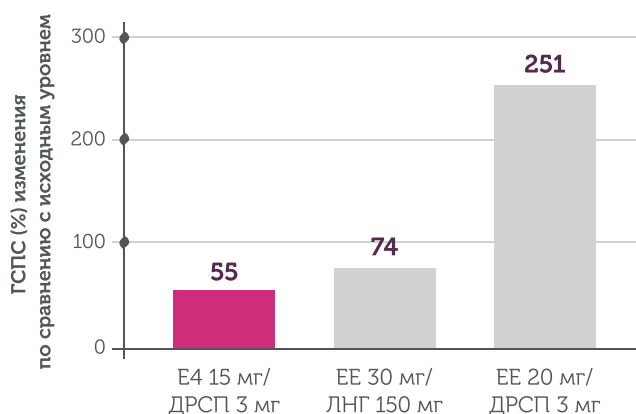
Изначально только эстрогены рассматривались в качестве триггера гемостазиологических изменений, повышающих риск тромбоза. Новые контрацептивы содержали меньшие дозы эстрогенов, что позволило снизить риски ВТЭ. Однако метаанализ, опубликованный в 2001 г., показал, что риски ВТЭ у женщин, принимающих КОК, связаны не только с дозой эстрогена, но и с типом гестагена: риск ВТЭ был выше у КОК III поколения, содержащих дезогестрел, гестоден, по сравнению с КОК II поколения с левоноргестрелом (ЛНГ). Но контрацептивы, содержащие только прогестин, не влияют на синтез белков свертывания крови, поэтому разница в риске ВТЭ, специфичная для каждого КОК, может быть объяснена только различной модуляцией прокоагулянтного эффекта, оказываемого гестагенами в отношении эстрогенов.

В связи с этим специалисты ввели новое понятие – эстрогенность КОК. Она представляет собой суммарное влияние эстрогена и гестагена на риск развития ВТЭ (чрезмерная эстрогенность увеличивает риск ВТЭ). Биомаркером, который наилучшим образом отражает эстрогенность, является глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Важно понимать, что ГСПС является не белком системы гемостаза, а лишь маркером, отражающим влияние КОК на гемостаз. Уровень ГСПС важно оценивать наряду с панелью параметров гемостаза.

При разработке гормональных контрацептивов Европейский комитет по лекарственным средствам (European Medicines Agency) рекомендует проводить также оценку резистентности к активированному протеину С (АРС). Это физиологический антикоагулянт, резистентность к которому провоцирует гиперкоагуляцию и повышает риск ВТЭ. КОК могут индуцировать АРС-резистентность.

В свете этого вопроса представляет интерес комбинация эстетрола и дроспиренона (Е4/ДРСП), которая обладает меньшей эстрогенностью и меньшим эффектом на систему гемостаза по сравнению с КОК с этинилэстрадиолом (ЕЕ).

В клинических исследованиях показано, что по сравнению с ЕЕ/ЛНГ и ЕЕ/ДРСП комбинация Е4/ДРСП продемонстрировала менее выраженное влияние на АРС-резистентность, минимальные изменения параметров гемостаза и ограниченное влияние на ГСПС.



Минимальное влияние комбинации Е4/ДРСП на показатели системы гемостаза указывает на то, что замена ЕЕ на Е4 – это удачная стратегия. Благодаря низкой эстрогенности Е4 в составе препарата Эстеретта обеспечивает нейтральность в отношении системы гемостаза, и это непосредственно влияет на относительный риск тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, выбор эстрогена в составе КОК имеет важное значение с точки зрения влияния на гемостаз и риска ВТЭ. Также имеет значение не только выбор

эстрогена, но и сочетание его с «правильным» прогестином. Комбинация Е4/ДРСП, реализованная в контрацептиве Эстеретта, обладает меньшей эстрогенностью (влияние на синтез ГСПС) и меньшим эффектом на систему гемостаза по сравнению с КОК с ЕЕ. Благодаря своим уникальным химическим, фармацевтическим и метаболическим свойствам Е4 обладает терапевтическим потенциалом при применении по различным клиническим показаниям.

На страже органов-мишеней: безопасность без потери эффективности

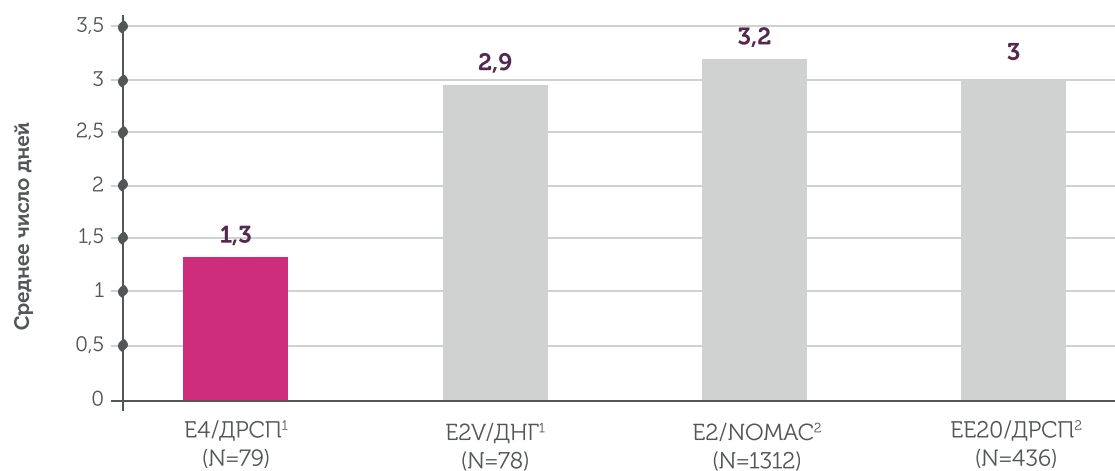
Юлия Алексеевна Колода

Акушер-гинеколог, репродуктолог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, медицинский директор Центра репродукции «Линия жизни», руководитель комитета по образованию Российской ассоциации репродукции человека

Достоверно известно, что эстрогеновые рецепторы (ER) расположены во многих системах и органах: в центральной нервной системе, молочных железах, печени, костях, сердечно-сосудистой системе, легких, пищеварительном и урогенитальном тракте, яичниках. Эстрогены воздействуют как на ядерные, так и на мембранные рецепторы – от этой активности зависит эффект, оказываемый гормонами.

Первым натуральным эстрогеном с избирательным действием в тканях можно назвать эстетрол (Е4) – такой вывод основан на особом фармакологическом профиле этого вещества. Е4 обладает умеренным сродством как к ER- α , так и к ER- β , при этом сродство к ER- α в 4–5 раз выше, чем к ER- β . В отличие от других эстрогенов Е4 обладает селективным профилем активации ER- α : активирует ядерные ER- α , но является антагани-

Среднее количество дней незапланированных кровотечений / мажущих кровянистых выделений к 6-му циклу приема препарата

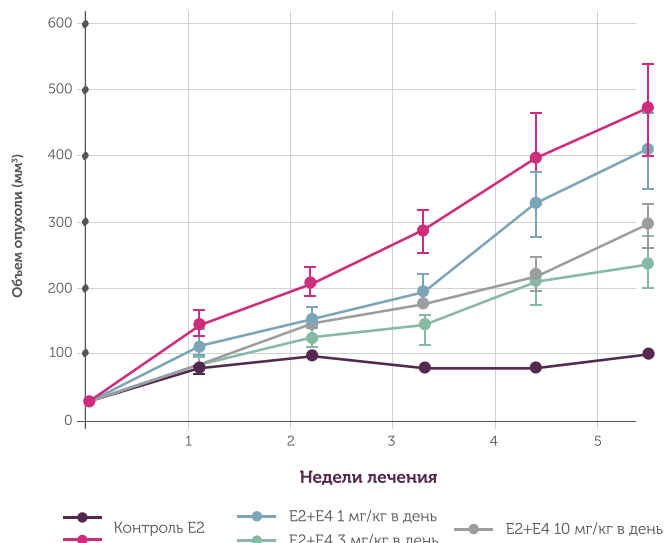


Примечание. NOMAC – номегестрола ацетат, E2V – эстрадиола валерат, ЕЕ – этинилэстрадиол.

Литература

1. Apter D et al. Contraception 2016; 94 (4): 366–73.

2. Исследование эффективности и безопасности комбинированного орального контрацептива НОМАЦ-Э2 в сравнении с КОК, содержащим ДРСП/ЕЕ (292002) (P05722), номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT00413062.



стом мембранных ER-α. Это обуславливает различное воздействие E4 на ткани.

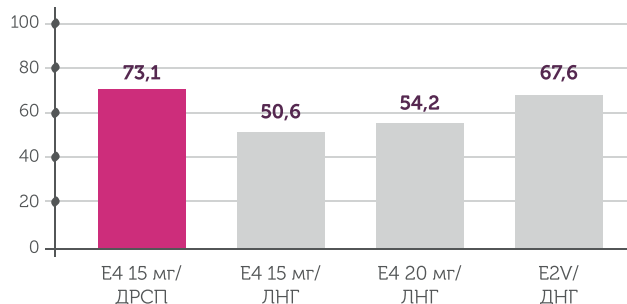
В частности, активация ER-α в эндометрии способствует пролиферации эндометрия и хорошему контролю менструального цикла.

Длительный период выведения и отсутствие связывания с глобулином, связывающим половые гормоны, позволяет комбинации E4/дроспиренон (ДРСП), реализованной в препарате Эстеретта, надежно контролировать менструальный цикл, эффективно подавлять овуляцию и рост фолликулов.

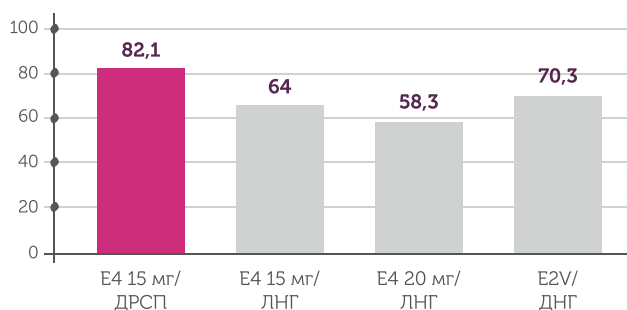
При приеме комбинации E4/ДРСП в течение 6 циклов наблюдались стабильные уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что способствовало полному подавлению овуляции. Физиологический уровень свободного тестостерона на фоне приема женщинами комбинации E4/ДРСП может свидетельствовать о положительном влиянии препарата на сексуальную функцию.

После отмены контрацептива репродуктивная функция восстанавливается достаточно быстро. Так, согласно исследованию, 97% женщин, принимавших комбинацию E4/ДРСП (Эстеретта), продемонстрировали восстановление овуляции в течение первого цикла после отмены комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Согласно многочисленным исследованиям, у женщин, принимавших КОК, риск рака эндометрия и рака яичников ниже, и эта корреляция была сильнее у тех, кто принимал КОК длительно. Защитные свойства КОК в отношении рака эндометрия и рака яичников сохраняются в течение 35 лет после прекращения приема КОК*.

Удовлетворены или очень удовлетворены лечением (цикл 6)



Хотят применять в будущем (цикл 6)



Как влияет прием Эстеретты на состояние молочных желез? E4 в молочной железе действует как антагонист эстрогена в присутствии эстрадиола (E2): активирует ядерные ER-α и блокирует мембранные ER-α в молочной железе (ограниченная пролиферация в присутствии E2). E4 оказывает противоопухолевую активность, снижая выраженное пролиферативное действие E2.

Прием Эстеретты хорошо влияет на самочувствие и качество жизни. Участницы одного из исследований принимали Эстеретту в дозе 15 мг/3 мг и заполняли опросник для оценки степени удовлетворенности терапией. Согласно полученным результатам, степень удовлетворенности лечением была максимальной в группе E4/ДРСП (73,1%). Улучшение отмечали по пунктам шкалы для оценки недомогания при менструациях, оценивая такие параметры, как уменьшение спазмов, боли в спине и молочных железах, отеков и пр. Большая доля женщин были удовлетворены или очень удовлетворены E4/ДРСП 15 мг/3 мг (73,1%) и были готовы использовать его в будущем (82,1%).

Таким образом, разнонаправленные эффекты E4 позволяют препарату Эстеретта «стоять на страже» здоровья органов-мишеней без потери контрацептивной эффективности.

*Karlsson T, Johansson T, Höglund J et al. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. Cancer Res 2021; 81 (4).

Эндокринные и метаболические эффекты гормонального контрацептива с эстетролом

Андрей Валерьевич Подзолков

Эндокринолог, кандидат медицинских наук, главный врач клиники «Атлас»

Новый контрацептив Эстеретта – оригинальный инновационный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном эстетролом (Е4) и дроспиреноном (ДРСП) – интересен и с точки зрения влияния на различные эндокринные параметры.

Влияние контрацептива на метаболизм глюкозы

Комбинация Е4/ДРСП метаболически нейтральна, поэтому отрицательного влияния на углеводный обмен не прослеживается. Это доказывают результаты исследований II фазы: спустя 3 и 6 мес приема препарата толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину не изменились, инсулин оставался в пределах нормы исходно и не менялся после 3 и 6 мес применения. К таким же выводам можно прийти на основании исследований III фазы.

Влияние контрацептива на липидный профиль

Показано, что благодаря метаболической нейтральности комбинация Е4/ДРСП оказывает минимальное влияние на метаболизм липидов (в отличие от других контрацептивных комбинаций) – и это тоже подтверждено в исследованиях III фазы.

Влияние контрацептива на показатели артериального давления

Эстеретта оказывает благоприятное действие на гомеостаз солей и воды: отсутствие стимуляции синтеза ангиотензиногена на фоне применения Е4/ДРСП снижает риск задержки жидкости, повышения массы тела и артериального давления (АД). Тот факт, что эстроген-

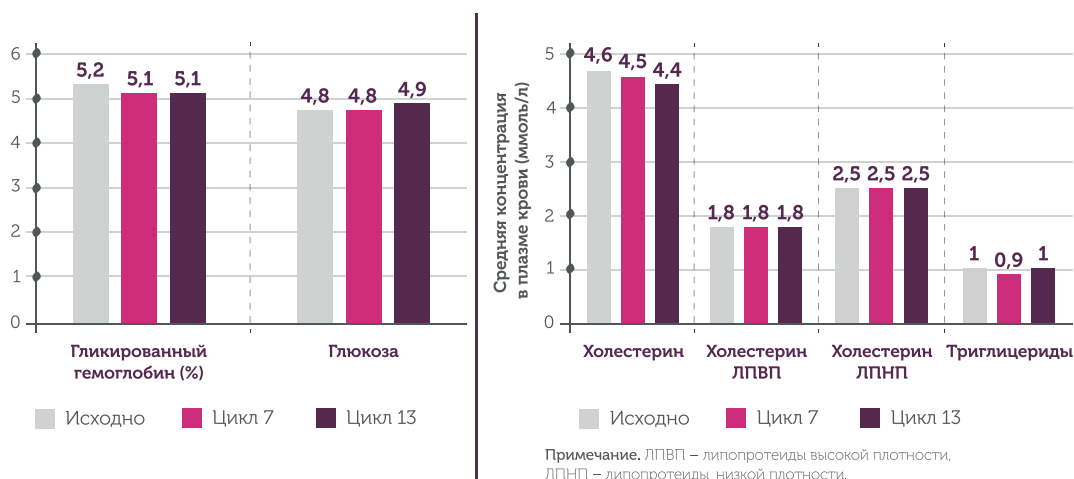
ное влияние комбинации Е4/ДРСП на синтез ангиотензиногена примерно в 5 раз ниже, чем у этинилэстрадиола (ЕЕ)/ДРСП, в совокупности с антиминералокортикоидным действием ДРСП может стать более безопасным вариантом, который будет предотвращать повышение АД у женщин, принимающих такой комбинированный оральные контрацептив (КОК).

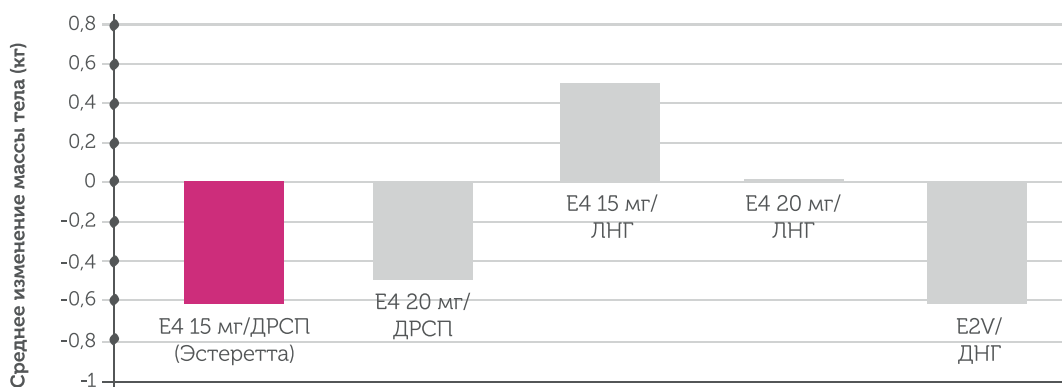
Влияние контрацептива на гормональный профиль

Кроме того, при приеме Эстеретты не выявлено влияния препарата на функцию щитовидной железы: при сравнении средних изменений по сравнению с исходным уровнем к 6-му циклу зафиксировано отсутствие колебаний уровня тиреотропного гормона и тироксина. Антиандрогенный эффект препарата реализуется в снижении уровня тестостерона и свободного тестостерона, причем с меньшим влиянием по сравнению с комбинацией ЕЕ/левоноргестрел – ЛНГ (потенциально положительный эффект на либидо).

Влияние контрацептива на массу тела

Один из компонентов Эстеретты, благодаря которому реализованы некоторые неконтрацептивные эффекты препарата, – это ДРСП, производное 17 α -спиронолактона. ДРСП максимально приближен к натуральному (эндогенному) прогестерону и оказывает гестагенное действие, не обладает эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью, имеет выраженное антиандрогенное и умеренное антиминералокортикоидное действие. ДРСП позволяет контролировать массу тела: антиминералокортикоидный эф-





фект ДРСП обуславливает отсутствие задержки жидкости на фоне приема КОК с ДРСП, и, соответственно, масса тела за счет отсутствия ретенции воды не увеличивается. Благодаря конкурентному ингибированию рецепторов альдостерона ДРСП оказывает антиадипогенный эффект, блокируя накопление висцерального жира. В то время как прием некоторых КОК может снижать уровень холецистокинина и повышать аппетит, ДРСП-содержащие препараты способствуют повышению секреции холецистокинина, модифицируя пищевое поведение в сторону снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи.

Позитивные изменения массы тела на фоне приема E4/ДРСП показаны в клинических исследованиях. Так, в целом у женщин наблюдались небольшие различия в 6-м цикле по сравнению с исходным уровнем,

и снижение массы тела в группах E4/ДРСП наблюдалось чаще, чем в группах E4/ЛНГ (показатели для комбинаций E4/ДРСП 15 мг/3 мг и эстрадиола вальерат/диеногест – E2V/ДНГ были аналогичными). Влияние контрацептивов на массу тела важно учитывать, потому что боязнь увеличения массы тела – это самая частая причина прекращения приема КОК (или отказа от них), особенно среди подростков и молодых женщин.

Таким образом, Эстеретта не продемонстрировала негативного влияния на массу тела, углеводный и липидный обмен, цифры АД, гормональный профиль (тестостерон, пролактин, тиреотропный гормон, глобулин, связывающий половые стероиды). Препарат достойно показывает себя не только «в моменте» приема, но и, предположительно, в перспективе.

Ведение пары, планирующей беременность, на амбулаторном этапе. Совместная работа уролога и гинеколога при подготовке к зачатию

Т.В. Стрижова✉

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева», Москва, Россия
✉statyana333@gmail.com

Аннотация

Современный подход к прегравидарной подготовке пары невозможен без тесного сотрудничества уролога и гинеколога. В статье рассмотрены наиболее частые причины как мужского, так и женского фактора бесплодия, приведены варианты терапии пациентов с разными заболеваниями с учетом необходимости реализации репродуктивной функции, подробно освещена роль уролога и гинеколога при подготовке пациентов к желанной беременности.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, диагностика, уролог, гинеколог.

Для цитирования: Стрижова Т.В. Ведение пары, планирующей беременность, на амбулаторном этапе. Совместная работа уролога и гинеколога при подготовке к зачатию. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 41–46. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000041

Management of couples planning pregnancy at the outpatient stage. Cooperation of urologist and gynecologist in preconception care

Tatiana V. Strizhova✉

Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia
✉statyana333@gmail.com

Abstract

Modern approach to pregravid preparation of a couple is impossible without close cooperation between the urologist and gynecologist. The paper reports the most common causes of infertility due to both male and female factors, therapeutic options for patients with various disorders taking into account the need for realization of the reproductive function, and the details of the role of urologist and gynecologist in preparing patients for intended pregnancy.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, diagnosis, urologist, gynecologist.

For citation: Strizhova T.V. Management of couples planning pregnancy at the outpatient stage. Cooperation of urologist and gynecologist in preconception care. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 41–46. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000041

Вопрос о подготовке к беременности возникает у пар с ответственным подходом к планированию семьи, а также у женщин и мужчин, которые по тем или иным причинам не могут стать родителями. Сегодня специалисты все чаще имеют дело с парами, которые приняли решение о рождении ребенка после 35 лет. Средний возраст первородящих увеличивается, а с ним возрастает и число сопутствующих заболеваний, что, в свою очередь, создает определенные трудности как с зачатием, так и с течением беременности и родов [1–3]. Но планирование беременности – вопрос, актуальный не только для женщины, но и для мужчины, поскольку он может быть носителем инфекционных и генетических заболеваний [4]. Важно, что именно мужчины создают оптимальную психологическую и социальную атмосферу для спокойной беременности и рождения ребенка.

Важнейшей целью каждого специалиста становится детальное информирование супружеской пары о возможностях планирования беременности и подготовки к ней. На приеме важно говорить о необходимости прегравидарной подготовки не менее чем за 3 мес (а лучше

за 6–10 мес) до предполагаемой беременности, поскольку в ходе обследования может возникнуть необходимость скорректировать некоторые патологические состояния у обоих партнеров [4–7].

В современных клинических протоколах четко прописано определение термина «прегравидарная подготовка» – это комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку пары к успешному течению беременности и рождению здорового ребенка, на оценку имеющихся факторов риска и устранение или уменьшение их влияния. В англоязычной литературе используют термины pre-pregnancy care (от англ. pregnancy – беременность) и preconception care (от англ. conception – зачатие). Согласно Глобальному консенсусу Всемирной организации здравоохранения (2012 г.), термин pre-pregnancy care применяют для облегчения понимания проблемы населением; в то же время он предполагает, что всю ответственность за наступление и исход беременности несет женщина (что в корне неверно). Второй термин, preconception care, более правильный и подразумевает профилактические мероприятия в отношении пар как

состоящих, так и не состоящих в браке. Выделяют понятия proximal preconception care (подготовка в течение 2 лет до зачатия) и distal preconception care (подготовка без временных ограничений). Эти медицинские и социальные профилактические мероприятия направлены на изменение образа жизни будущих родителей, уменьшение влияния персональных факторов риска и вредных внешних воздействий, что в целом может способствовать улучшению состояния здоровья матери и ребенка как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Адекватная прегравидарная подготовка позволяет значительно снизить риски для жизни и здоровья конкретной беременной, или роженицы, или родильницы и плода или ребенка [4, 5, 7]. Шансы на успешное зачатие (в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий – ВРТ), вынашивание беременности и рождение здорового ребенка повышаются при отказе партнеров от вредных привычек и модификации образа жизни, нормализации массы тела, а также проведении мероприятий с участием специалиста – коррекции уровня половых гормонов, устранении дефицита витаминов и микроэлементов, лечении имеющихся заболеваний [8–13]. Объем прегравидарной подготовки определяют индивидуально в зависимости от результатов обследования пары, что позволяет не только избежать полипрагмазии, но и повысить комплаентность пациентов.

Как правило, прегравидарная подготовка проходит в несколько этапов:

1. Медицинское обследование супругов.
2. Подготовка пары к зачатию (программам ВРТ) и организма женщины – к вынашиванию беременности.
3. Выявление групп риска по бесплодию.
4. Определение групп риска по невынашиванию беременности.
5. Определение групп риска по генетическим нарушениям.

В целом любые диагностические, лечебные и профилактические мероприятия в отношении женщины репродуктивного возраста, которая не возражает против беременности и тем более планирует ее, должны рассматриваться с позиций прегравидарной подготовки. Однако проведение мероприятий, направленных на обеспечение нормального течения гестации и рождение здорового ребенка, уже после установления факта беременности следует считать поздним: закладка многих органов и систем плода происходит раньше того момента, когда женщина узнает о факте беременности, и профилактика часто оказывается неэффективной. Поэтому прегравидарную подготовку необходимо начинать задолго до установления факта беременности [13]. Особенно это касается пациенток 35 лет и старше, которые нуждаются в расширении программы подготовки с учетом более высоких рисков для здоровья женщины и новорожденного. Так, у беременных в возрасте 35 лет и старше по сравнению с пациентками 24–27 лет чаще выявляют сахарный диабет и артериальную гипертен-

зию, что повышает риск преждевременных родов (в том числе путем экстренной операции кесарева сечения), и, как следствие, у этой группы женщин высокий процент рождения маловесных (недоношенных) детей [14]. Если пара на вопрос о планировании беременности в течение последующего года отвечает положительно, в беседе нужно обратить внимание на важность выявления у обоих половых партнеров и устранения факторов риска, которые оказывают негативное влияние на возможность зачатия, течение беременности и репродуктивные исходы, а также разъяснить дальнейший порядок действий. Выдача распечатанных персональных рекомендаций (буклеты, листовки) значительно повышает эффективность прегравидарного консультирования. Пациентам полезно иметь на руках рекомендации по питанию и приему необходимых препаратов, поскольку врач не всегда может дать на приеме необходимую информацию.

При тщательном сборе анамнеза необходимо выявить факторы риска, которые могут оказать влияние на реализацию репродуктивной функции: наличие перенесенных заболеваний, травм, операций, наследственных заболеваний, вредных привычек, время менархе, коитархе, наличие предыдущих беременностей и их исход. При физикальном обследовании в первую очередь стоит обратить внимание на признаки заболеваний (состояний), ассоциированных со снижением фертильности и осложнениями беременности, рассчитать индекс массы тела (норма 18,5–24,9 кг/м²), соотношение окружности талии к объему бедер (норма для женщин – до 0,83), оценить наличие себореи, гирсутизма, акне, стрий, гиперпигментации кожных складок, недоразвития молочных желез, выделений из сосков.

Какие диагностические процедуры необходимо провести будущим родителям:

1. Общеклинические анализы крови и мочи.
2. Исследование вагинального отделяемого для выявления инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).
3. Антитела к краснухе – иммуноглобулины М и G (Rubella virus) – при отсутствии антител в сыворотке крови следует рекомендовать вакцинацию за 3 мес до беременности или вступления в программы ВРТ (нет необходимости исследовать TORCH-инфекции).
4. Определение концентрации в крови гомоцистеина (норма до 10 мкмоль/л). Повышение показателя свидетельствует о критичных возможных нарушениях фоллатного цикла и повышенном риске формирования врожденных пороков плода и осложнений беременности (преждевременных родов, плацентарной недостаточности).
5. Определение в сыворотке крови уровня 25(OH)D (норма 75–150 нмоль/л или 30–60 нг/мл) пациенткам с индексом массы тела 30 кг/м² и более, с наличием в анамнезе преэклампсии, гестационного сахарного диабета, невынашивания беременности или неэффективных программ ВРТ.

Таблица 1. Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й процентиль и 95% доверительный интервал) согласно руководству Всемирной организации здравоохранения по исследованию и обработке эякулята человека, 2010 г.

Показатель	Минимальное референсное значение
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (10 ⁶ на эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10 ⁶ на мл)	15 (12–16)
Общая подвижной (PR+NP, %)	40 (38–42)
Прогрессивная подвижность (PR, %)	32 (31–34)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55–63)
Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4,0 (3,0–4,0)
Пероксидаза-положительные лейкоциты (10 ⁶ на мл)	"1,0
MAR-тест (тест на наличие антиспермальных антител в сперме)	Не более 1 млн в 1 мл

6. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (выполняют на 5–7-й день менструального цикла) – позволяет исключить патологию органов малого таза.
7. Ультразвуковое исследование молочных желез – на 5–11-й день менструального цикла, пациенткам старше 40 лет следует рекомендовать маммографию.
8. Консультация онколога-маммолога при наличии изменений (особенно перед проведением программ ВРТ).
9. Консультация уролога (первичную консультацию лучше проходить с готовым анализом спермограммы; табл. 1) показана мужчине:
 - а) в возрасте более 40 лет;
 - б) при заболеваниях репродуктивной системы, наличии ИППП (в настоящее время или в анамнезе);
 - в) при наличии вредных условий труда (в настоящее время или в анамнезе);
 - г) при обследовании пары с бесплодием (на долю мужского бесплодия приходится 50%).

Перед сдачей спермограммы мужчинам рекомендуют воздерживаться от эякуляции (половых контактов и мастурбации) в течение 3–4 суток (но не более 7 сут); не употреблять алкоголь 5–6 дней до процедуры; в течение 3–4 дней до процедуры не посещать бани, сауны, не принимать горячие ванны; исключить прием антибиотиков в течение 7–14 дней до анализа; не облучать органы малого таза электромагнитными полями (рентгенография, физиотерапевтические процедуры) в течение 1 мес до процедуры; не заниматься тяжелым физическим трудом за 2–3 дня до процедуры; по возможности воздерживаться от курения, так как курение ухудшает качество спермы. Рекомендуется сдавать эякулят не ранее чем через 1 мес после перенесенных заболеваний (острых респираторных вирусных инфекций, лихорадочных состояний и т.д.). Консультация уролога необходима при выявлении патозооспермии, лейкоспермии (при превышении уровня лейкоцитов в эякуляте пациентам рекомендуется микробиологическое – культуральное – исследование эякулята на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), азооспермии, идиопатическом мужском бесплодии.

К факторам, влияющим на репродуктивную функцию женщины, относят курение, чрезмерное употребление алкоголя и кофеина, ожирение, наружный генитальный эндометриоз, возраст старше 35 лет и пр.

Принципы прегравидарной подготовки пациенток с сопутствующими акушерско-гинекологическими заболеваниями

Перенесенное воспалительное заболевание органов малого таза – это самостоятельный фактор риска бесплодия, поскольку заболевания повышают риск ectopic беременности, самопроизвольного аборта, хориоамнионита, плацентарной недостаточности, внутриутробных инфекций, пороков развития плода, инфекционно-воспалительных заболеваний матери и новорожденного. Перенесенный ранее сальпингоофорит является фактором бесплодия в 85% случаев [15]. Хронический эндометрит ассоциирован со следующими состояниями: привычное невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ectopическая беременность (даже после ЭКО), истмико-цервикальная и плацентарная недостаточность [10, 12, 15]. «Золотой стандарт» диагностики хронического эндометрита – это морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия [12, 16, 17]. Рекомендована аспирационная пайпель-биопсия (не травмирует слизистую оболочку матки, а процедура не требует дилатации цервикального канала и анестезии, а также доставляет минимальный дискомфорт для пациентки). К первому этапу лечения хронического эндометрита относят этиотропную терапию с учетом лекарственной чувствительности инфекта, ко второму этапу – восстановление морфофункционального потенциала эндометрия, устранение вторичных повреждений и обеспечение регенерации. Назначают гормональные препараты, противовоспалительные и метаболические средства, физиотерапевтические методы. Такой подход повышает шансы на наступление и вынашивание беременности [16–18].

Если результаты инфекционного скрининга отрицательны, но диагноз хронического эндометрита подтвержден морфологически, можно говорить о хроническом аутоиммунном эндометрите. В таком случае возникает

необходимость снизить активность воспаления и нормализовать локальные биохимические процессы в тканях (антипростагландины, нестероидные противовоспалительные препараты), восстановить рецептивность и иммунный ответ эндометрия (в том числе с помощью эстрогенов и гестагенов в индивидуально подобранных дозировках) и улучшить кровоток в малом тазу (вазоактивные средства, физио- и бальнеотерапия) [18].

Пациенткам с миомой матки, планирующим беременность, не рекомендовано выполнять эмболизацию маточных артерий, поскольку после этой манипуляции отмечают более низкую частоту наступления беременности и снижение овариального резерва (особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста), а также высокую частоту выкидышей. При подслизистом расположении миоматозных узлов в сочетании с необъяснимым бесплодием рекомендовано их удаление. Субмукозная миома может нарушить процесс имплантации, увеличивает частоту выкидышей, аномального расположения плаценты или ее преждевременной отслойки. Миомэктомия повышает шанс на наступление спонтанной беременности. Удаление интактных субсерозных узлов при бесплодии не рекомендовано. При необъяснимом бесплодии и интрамуральном расположении узлов (интактный эндометрий должен быть подтвержден гистероскопически) миомэктомия также не рекомендована [6, 15].

Эндометриоз часто ассоциирован с бесплодием, его диагностируют у 25–50% женщин. Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием не рекомендовано назначать предоперационное гормональное лечение в целях улучшения фертильности и для подавления функции яичников. Женщинам с генитальным эндометриозом при наличии условий и отсутствии противопоказаний рекомендовано хирургическое лечение (преимущественно с использованием лапароскопического доступа). Лапароскопическое лечение эндометриоза I или II стадии улучшает показатели беременности независимо от метода лечения. Женщинам с эндометриозом III–IV стадий (AFS/ASRM) и нарушением проходимости маточных труб независимо от возраста пациентки и фертильности мужа следует рекомендовать программы ВРТ при неэффективности хирургического и консервативного лечения в течение 6 мес [6, 15, 19, 20].

Энуклеация эндометриоидных кист ассоциирована с повышением частоты спонтанной беременности по сравнению с дренированием/коагуляцией эндометриомы при размерах образования 3–4 см и более. Удаление небольших эндометриом перед ЭКО не рекомендовано (особенно в случае повторных операций или двусторонних кист). При планировании оперативного лечения у пациенток с эндометриомами необходимы определение антимюллера гормона и подсчет количества антральных фолликулов [15, 19, 20].

При аденомиозе частота наступления самостоятельной беременности невысокая, чаще всего такие пациентки страдают бесплодием и невынашиванием беременности. Дополнительное лечение пациенток с адено-

миозом I–II стадий перед применением ВРТ не требуется. При аденомиозе III–IV стадий назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3–4 мес увеличивает частоту наступления беременности в программах ВРТ [15, 20].

У пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) недопустимо выполнять индукцию овуляции до коррекции ожирения и метаболических нарушений. Учитывая высокий риск дефектов нервной трубки, обусловленный нарушениями обмена фолатов, на преградном этапе пациенткам с СПКЯ, учитывая данные отягощенного акушерского анамнеза (невынашивание беременности, рождение детей с дефектами нервной трубки и пр.), рекомендовано назначать препараты фолиевой кислоты в дозе от 400 до 5000 мкг/сут на протяжении минимум 3 мес. Также следует провести скрининг на дефицит витамина D и коррекцию при его наличии. На первом этапе назначаем стимуляцию овуляции кломифена цитратом. При отсутствии эффекта от препаратов кломифена цитрата переходим к контролируемой овариальной стимуляции гонадотропинами (важно учитывать риск синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому лучше таких пациенток отправить в клинику ЭКО). При созревании более трех фолликулов рекомендована программа ЭКО. К хирургическому лечению у пациенток с СПКЯ прибегают при наличии сопутствующих заболеваний: эндометриоза, спаечной болезни, миомы матки и др. При подготовке к программе ЭКО пациенткам с СПКЯ оперативное лечение не требуется [11, 15].

На фоне ожирения (особенно абдоминального) и метаболических нарушений часто развиваются ановуляция и бесплодие. Даже если у такой пациентки наступило зачатие, беременность, как правило, протекает с осложнениями. Своевременно корректируя массу тела и устраняя обменные нарушения, можно снизить риск возникновения пороков развития, гестационного сахарного диабета, замершей беременности и самопроизвольного аборта, тромбоза, преэклампсии и эклампсии, макросомии и врожденных пороков развития, задержки роста плода, родовых травм, асфиксии и перинатальной гибели плода/ребенка. Терапевтическими целями становятся коррекция метаболических нарушений, назначение фолатов и высоких доз витамина D [15].

Диагностический поиск при привычном невынашивании беременности подразумевает последовательное исключение известных этиологических факторов: генетических (чаще у возрастных пациентов) с помощью кариотипирования абортуса, преимплантационного генетического тестирования эмбрионов при ВРТ, анатомических (аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность), иммунных (в том числе антифосфолипидный синдром), инфекционных, эндокринных (в том числе недостаточность лютеиновой фазы), пролиферативных заболеваний репродуктивных органов (эндометриоз, миома, полип), аномалий спермы. К последним относятся: астенозооспермия (снижение подвижности сперматозоидов), тератозооспермия (сни-

жение концентрации нормальных морфологических форм, менее 4%), олигозооспермия (снижение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята – занимает ведущее место), лейкоспермия, криптозооспермия (критически малое количество сперматозоидов в эякуляте), азооспермия (отсутствие сперматозоидов в эякуляте) [4, 15].

В супружеских парах с привычным невынашиванием беременности обследование мужчин и коррекцию диагностированных нарушений осуществляет врач-уролог (андролог). Однако при отказе пациента или недоступности медицинской помощи акушер-гинеколог может самостоятельно рекомендовать одновременное обследование пары на ИППП, а также провести анализ спермограммы. При выявленной ИППП показано одновременное лечение обоих партнеров.

Мужские факторы риска репродуктивных потерь в паре включают: наличие в паре перенесенных и имеющих в настоящее время заболеваний половых органов; наличие в анамнезе травм и операций на половых органах; редкую половую жизнь; потери беременности у различных партнерш; перинатальные репродуктивные потери; бесплодие и неудачи ЭКО в анамнезе [4, 21].

Целостность ДНК мужских половых клеток – ключевой параметр анализа качества сперматозоидов и показателей мужской фертильности. Оценку фрагментации ДНК сперматозоидов (целостности генетического материала сперматозоидов – в норме до 15%) проводят при идиопатическом бесплодии в паре, варикоцеле, неудачных попытках ЭКО, привычном невынашивании беременности, отклонении показателей спермограммы, хронических воспалительных заболеваниях органов мужской мочеполовой системы [4, 15, 22]. Тестирование проводят TUNEL-методом (микроскопическое исследование спермы, проводимое для обнаружения

сперматозоидов с поврежденной ДНК и анализа их количества) и SCSA-методом (анализ степени фрагментации ДНК сперматозоидов, основанный на исследовании структуры хроматина с помощью флуоресцентного ДНК-маркера; окрашенные им сперматозоиды пропускают сквозь лазерный луч, который заставляет клетки светиться разными цветами, в зависимости от степени повреждения ДНК: зеленый – норма, желтый – умеренные дефекты, красный – критические изменения).

Рутинные исследования таких параметров иммунной системы, как HLA-типирование пары, определение антиспермальных или антиовариальных антител и цитокинового профиля, в программе прегравидарной подготовки излишни. Рутинный скрининг для определения тромбофилических нарушений не выполняют ввиду недоказанной целесообразности подобных мероприятий. Не рекомендовано и определение концентрации D-димера, так как его повышение не свидетельствует о наличии тромбофилического состояния [15].

При мужском факторе бесплодия возможно задействовать такие методы ВРТ, как искусственная инсеминация спермой, ИКСИ (инъекция единичного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки), ИМСИ (морфологическая селекция сперматозоидов для инъекции в яйцеклетку), ПИКСИ (физиологический выбор сперматозоида для ИКСИ на основе его способности связываться с гиалуроновой кислотой), а также хирургические методы получения сперматозоидов (TESA, PESA, MESA и пр.) для ИКСИ. Комплексный и многогранный подход к ведению пары с бесплодием способствует повышению шансов рождения здорового и долгожданного ребенка [15, 22].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Назаренко Т.А., Мишьева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ, 2014. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age: ways to solve the problem. Moscow: MEDpress-inform, 2014 (in Russian).]
2. Ермоленко К.С., Бондаренко К.В., Гагаев Ч.Г. и др. Эффективность ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. Вестн. РУДН. Медицина. 2012; 5: 13–7. [Ermolenko K.S., Bondarenko K.V., Gagaev Ch.G. i dr. Effektivnost' EKO u zhenshchin starshogo reproduktivnogo vozrasta. Vestn. RUDN. Medicina. 2012; 5: 13–7 (in Russian).]
3. Ермоленко К.С., Гагаев Ч.Г., Соловьева А.В., Рапопорт С.И. Новые пути решения проблемы бесплодия в старшем репродуктивном возрасте. Вестн. РУДН. Медицина. 2013; 5: 130–6. eLIBRARY ID: 20710159 [Ermolenko K.S., Gagaev Ch.G., Solov'eva A.V., Rapoport S.I. Novye puti resheniya problemy besplodiya v starshem reproduktivnom vozraste. Vestn. RUDN. Medicina. 2013; 5: 130–6. eLIBRARY ID: 20710159 (in Russian).]
4. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия. 2017; 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-muzhskogo-faktora-besplodiya-v-programme-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-obzor-literatury> (дата обращения: 26.09.2022). [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. i dr. Rol' muzhskogo faktora besplodiya v programme vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij (obzor literatury). Andrologiya i genital'naya hirurgiya. 2017; 3. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-muzhskogo-faktora-besplodiya-v-programme-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-obzor-literatury> (data obrashcheniya: 26.09.2022) (in Russian).]
5. Саидова Р.А., Воробьева Е.В., Монастырская О.А. Значение оценки состояния репродуктивной системы в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста. Гинекология. 2012; 2: 69–74. eLIBRARY ID: 17961978 [Saidova R.A., Vorob'eva E.V., Monastyrnaya O.A. Znachenie ocenki sostoyaniya reproduktivnoj sistemy v lechenii besplodiya u zhen-shchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. Ginekologiya. 2012; 2: 69–74. eLIBRARY ID: 17961978 (in Russian).]
6. Смольникова В.Ю., Калинина Е.А., Мартынова А.Е., Дударова А.Х. ВРТ при эндометриозе и миоме матки. XXVI Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». 2016; с. 103–5. eLIBRARY ID: 26695698 [Smol'nikova V.Yu., Kalinina E.A., Martynova A.E., Dudarova A.H. VRT pri endometrioze i miome matki. XXVI Mezhdunarodnaya konferentsiya RARCH «Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra». 2016; s. 103–5. eLIBRARY ID: 26695698 (in Russian).]
7. Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В. Применение иммунокоррекции в комплексной прегравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1–2 степени. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8 (4): 61–7. DOI: 10.21886/2219-8075-20178-4-61-67 [Kucenko I.I., Avakimyan V.A., Kravcova E.I., Tomina O.V. Primenenie immunokorrekcii v kompleksnoj predgravidarnoj podgotovke k EKO u pacientok s adenomiozom 1–2 stepeni. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2017; 8 (4): 61–7. DOI: 10.21886/2219-8075-20178-4-61-67 (in Russian).]
8. Кузнецова И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека. Акушерство и гинекология. 2016; 3. DOI: 10.18565/aig.2016.3

- [Kuznecova I.V. Rol' oksidativnogo stressa i antioksidantnoj zashchity v reprodukcii cheloveka. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 3. DOI: 10.18565/aig.2016.3 (in Russian).]
9. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Прегравидарная подготовка: современный взгляд. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 1. [Ibragimova D.M., Dobrohotova Yu.E. Pregravidarnaya podgotovka: sovremennyy vzglyad. RMZH. Mat' i ditya. 2020; 1 (in Russian).]
 10. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Мед. новости. 2017; 8. [Serebrennikova K.G., Kuznecova E.P., Vanke E.S. i dr. Pregravidarnaya podgotovka u pacientok s tonkim endometriem v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij. Med. novosti. 2017; 8 (in Russian).]
 11. Ильина И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 4: 254–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259 [Il'ina I.Yu. Osobennosti lecheniya pacientok s sindromom polikistoznyh yaichnikov i metabolicheskim sindromom. RMZH. Mat' i ditya. 2020; 4: 254–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259 (in Russian).]
 12. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А. и др. Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО. Мед. совет. 2020; 13: 166–78. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178 [Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E.A. i dr. Materinskie faktory riska neudach i defektov implantacii posle EKO. Med. sovet. 2020; 13: 166–78. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-166-178 (in Russian).]
 13. Guthauser B. Chronic excessive alcohol consumption and male fertility: a case report on reversible azoospermia and a literature review. Alcohol Alcohol 2014; 49 (1): 42–4. DOI: 10.1093/alcalc/ agt133. PMID: 23969551
 14. Мишарина Е.В., Тиселько А.В., Ярмолинская М.И. и др. Экстракорпоральное оплодотворение как метод лечения бесплодия у женщин с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2018; 21 (5): 425–30. DOI: 10.14341/DM9573 [Misharina E.V., Tisel'ko A.V., Yarmolinskaya M.I. i dr. Ekstrakorporal'noe oplodotvorenije kak metod lecheniya besplodiya u zhenshchin s saharnym diabetom 1 tipa. Saharnyy diabet. 2018; 21 (5): 425–30. DOI: 10.14341/DM9573 (in Russian).]
 15. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». 2021. [Klinicheskie rekomendacii «ZHenskoe besplodie». 2021 (in Russian).]
 16. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 13 (5): 21–7. [Zarochenceva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Hronicheskij endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13 (5): 21–7 (in Russian).]
 17. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [SHurishalina A.V. Hronicheskij endometrit u zhenshchin s patologiej reproduktivnoj funkcii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2007 (in Russian).]
 18. Рудакова Е.А., Лузин А.А., Богданова О.Н. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения. Лечащий врач. 2008; 10: 6–10. [Rudakova E.A., Luzin A.A., Bogdanova O.N. i dr. Hronicheskij endometrit: ot sovershenstvovaniya diagnosticheskogo podhoda k optimizacii lecheniya. Lechashchij vrach. 2008; 10: 6–10 (in Russian).]
 19. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11 (6): 47–53. [Loginova O.N., Sonova M.M. Endometrioz i besplodie: patofiziologiya i taktika vedeniya. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2011; 11 (6): 47–53 (in Russian).]
 20. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2013 (in Russian).]
 21. Kumar R. Male infertility – Current concepts. Indian J Urol 2011; 27 (1): 39–40. DOI: 10.4103/0970-1591.78419. PMID: 2176888. PMID: PMC3114586
 22. Виноградов И.В., Виноградова Л.М., Базанов П.А., Юткин Е.В. Лечение мужского бесплодия, обусловленного высокой степенью фрагментации ДНК сперматозоидов. Проблемы репродукции. 2014; 3: 67–72. [Vinogradov I.V., Vinogradova L.M., Bazanov P.A., Yutkin E.V. Lechenie muzhskogo besplodiya, obuslovlennogo vysokoj stepen'yu fragmentacii DNK spermatozoidov. Problemy reprodukcii. 2014; 3: 67–72 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Стрижова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, гинеколог-репродуктолог, ОП «Женская консультация» ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: statyana333@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2909-5440

Tatiana V. Strizhova – Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Fertility Specialist, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: statyana333@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2909-5440

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022



Подробнее о прегравидарной подготовке пар – в видеолекции «Ведение пары на этапе поликлиники. Совместная работа уролога и гинеколога в подготовке к зачатию»

Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением: клинические рекомендации и собственные данные

Ю.А. Колода ✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; Центр репродукции «Линии жизни», Москва, Россия
✉julkol@yandex.ru

Аннотация

Специалисты утверждают, что ожирение – это глобальная эпидемия, охватившая весь мир. По данным Всемирной организации здравоохранения, 1,6 млрд человек имеют избыточную массу тела, а 40 млн страдают ожирением. Растет и число детей с ожирением. Более 1/2 всех людей, страдающих ожирением, живут в десяти странах мира – к сожалению, Россия входит в их число. Этой важной теме было посвящено выступление в рамках инновационного проекта FERTILITY TODAY Юлии Алексеевны Колоды – гинеколога-эндокринолога, репродуктолога, кандидата медицинских наук, доцента кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, медицинского директора центра репродукции «Линии жизни», руководителя комитета по образованию Российской ассоциации репродукции человека, члена Европейского общества репродукции человека.

Ключевые слова: ожирение, беременность, коморбидная патология, репродуктивные потери.

Для цитирования: Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением: клинические рекомендации и собственные данные. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2022; 3–4: 47–50. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000042

Features of assisted reproductive technology programmes in obese patients: clinical guidelines and original data

Yulia A. Koloda ✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; "Life Lines" Reproduction Center, Moscow, Russia
✉julkol@yandex.ru

Abstract

Experts say that obesity is a global pandemic that is sweeping the world. According to the World Health Organization, 1.6 billion people are overweight and 40 million are obese. The number of obese children is rising too. More than 1/2 of all obese people live in ten countries around the world. Unfortunately, Russia is one of these countries. The speech of Yulia A. Koloda, gynecologist-endocrinologist, fertility specialist, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, medical director at the Life Line reproductive care center, Head of the Education Committee of the Russian Association of Human Reproduction, member of the European Society of Human Reproduction, as part of the FERTILITY TODAY innovative project was focused on this challenging issue.

Key words: obesity, pregnancy, comorbidity, reproductive losses.

For citation: Koloda Yu.A. Features of assisted reproductive technology programmes in obese patients: clinical guidelines and original data. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2022; 3–4: 47–50. DOI: 10.47407/kragr2022.2.34.000042

Влияние ожирения на репродуктивную сферу изучено довольно подробно. Пациенткам с ожирением требуется больше времени для наступления беременности, а частота бесплодия у них в 3 раза выше (вероятность наступления беременности снижается на 5% на каждый кг/м² при индексе массы тела – ИМТ более 29 кг/м²). У пациенток с ожирением чаще бывают нарушения менструального цикла и ановуляция, патология эндометрия и в целом наблюдается сниженный потенциал к оплодотворению. Но врачу важно помнить, что фертильность у таких женщин не сведена к нулю и поэтому они нуждаются в контрацепции.

Неблагоприятное влияние избыточной массы тела реализуется за счет развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР), гиперандрогении, повы-

шения уровня лептина и лептинорезистентности, гиперкоагуляции и нарушения фибринолиза, воспалительных изменений. Было показано, что многие адипокины, вырабатываемые жировой тканью, негативно влияют на репродуктивную функцию (табл. 1), изменяя выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулина, стероидогенез. Таким образом, ожирение может стать основной или сопутствующей причиной бесплодия. Среди женщин, обращающихся к специалистам для лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), распространенность ожирения весьма высока.

До сих пор влияние ожирения на программы ВРТ остается неоднозначным и продолжает обсуждаться. Недостаток клинических исследований в этой области

Таблица 1. Влияние адипокинов на репродуктивную функцию

Адипонектины	Уровень в сыворотке крови при ожирении	Влияние на репродуктивную функцию при ожирении
Лептин	Повышен	Ингибирует инсулининдуцированный и ЛГ-зависимый стероидогенез в яичниках
Адипонектин	Снижен	Повышает уровень инсулина в плазме
Резистин	Повышен	Вызывает ИР
Висфатин	Повышен	Повышает чувствительность к инсулину
Химерин	Повышен	Подавляет ФСГ-зависимый стероидогенез в яичниках

заключается в том, что они почти все ретроспективные, наблюдательные, выборка крайне гетерогенная: в одной группе могут быть пациенты с ожирением и избыточной массой тела, врачи используют разные протоколы стимуляции, разные стартовые дозы гонадотропинов, пациентки обладают разными метаболическими и гормональными характеристиками и имеют разный тип ожирения. На успешность программ ВРТ в принципе влияет немало факторов – это и овариальный резерв, и возраст пациентки, и наличие сопутствующих заболеваний (например, синдром поликистозных яичников – СПКЯ).

Первый систематический обзор, опубликованный в 2007 г., показал, что пациенткам с ожирением требуется более высокая доза гонадотропинов, у них получают меньше ооцитов, выше частота отмены циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При этом, понимая, что пациентки с ожирением могут относиться к разным категориям (например, с плохим ответом на стимуляцию из-за гонадотропинорезистентности), исследователи показали, что ожирение в сочетании с ИР, гиперинсулинемией и СПКЯ сопровождается высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому стимулировать таких пациенток сложно, ведь нужно особенно аккуратно рассчитывать дозу препаратов. С увеличением ИМТ повышается порог экзогенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) за счет ИР и лептинорезистентности, различий в метаболическом клиренсе, нарушенной абсорбции в подкожно-жировой ткани и пр. При ожирении снижается экспрессия рецепторов ФСГ и продукция эстрадиола в клетках гранулезы. По данным литературы, существует положительная корреляция между показателями ИМТ и уровнем инсулина и глюкозы в крови и фолликулярной жидкости (корреляции с лептином не выявлено).

Некоторые специалисты сообщают, что у пациенток с ожирением и избыточной массой тела получают меньшее число ооцитов из-за технических трудностей при пункции (большая доза наркотизирующих средств, более длительная анестезия, затруднение визуализации яичника во время манипуляции), а также меньшего числа растущих фолликулов.

Метаанализ 2011 г., включавший 33 исследования (47 967 циклов), в которых участвовали пациентки с избыточной массой тела и отдельно – ожирением, показал снижение частоты наступления беременности в программах ВРТ, при этом наименьшая эффективность программ отмечалась у женщин с ИМТ > 30 кг/м² и в

возрасте старше 35 лет. Другой метаанализ, опубликованный в 2019 г. (21 исследование), продемонстрировал, что у пациенток с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) частота живорождений ниже, чем у пациенток с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²). Подгрупповой анализ данных показал, что прогноз ухудшается у женщин с СПКЯ. Китайские ученые (2019 г.) показали, что частота невынашивания беременности в I и II триместре у пациенток с ожирением выше, чем у женщин с нормальной массой тела, кроме того, ожирение ассоциировалось со значительным снижением частоты имплантации, клинической беременности и частоты живорождений. Показано, что у пациенток с ожирением нередко сложно увидеть кончик катетера при переносе эмбрионов и в нем чаще обнаруживается кровь, а ведь известно, что перенос эмбрионов под контролем ультразвукового исследования повышает частоту наступления беременности, а качество визуализации коррелирует с указанной частотой (хорошее – 41,5%, плохое – 16,7%).

Вопрос о качестве ооцитов у женщин с ожирением остается открытым. В научной литературе опубликованы работы, которые показывают как негативное влияние избыточной массы тела на ооциты, так и нейтральное (табл. 2). Существуют исследования, в которых возможными причинами получения ооцитов/эмбрионов худшего качества при ожирении считают отрицательную корреляцию между ИМТ и внутрифолликулярной концентрацией хорионического гонадотропина человека, а также высокие дозы гонадотропинов, необходимых для стимуляции овуляции пациенток с гонадотропинорезистентностью.

Опыты, проводимые на животных, показали, что употребление пищи, богатой жирами, приводит к изменениям митохондриальной ДНК, структуры митохондрий, нарушению расхождения хромосом, что повышает риск анеуплоидии. Исследования с участием людей продемонстрировали снижение объема и количества внутриклеточной массы ооцитов, а также клеток трофобласта у пациенток с ожирением.

Также у пациенток с ожирением меняется состояние эндометрия. Показано, что у них наблюдается более низкая частота имплантации и наступления беременности, более высокая частота невынашивания беременности и более низкая частота прогрессирующей беременности. За счет чего развиваются столь негативные эффекты? Прежде всего, из-за гиперэстрогении, наступающей благодаря высокой активности ароматазы (повышенная продукция эстрадиола), сниженной кон-

Таблица 2. Ожирение и качество ооцитов

Whittemer и соавт., 2000	Меньше ооцитов в метафазе II при ИМТ \geq 25 против ИМТ 20–25
Carrel и соавт., 2001	Меньше ооцитов в метафазе II при ИМТ \geq 30 против ИМТ 20–30
Dokras и соавт., 2006	Меньше зрелых ооцитов при ИМТ \geq 40
Balaban и соавт., 2006	Негативное влияние повышенного ИМТ
Esinler и соавт., 2008	Негативное влияние повышенного ИМТ
Zhang и соавт., 2008	Меньше ооцитов, в том числе в метафазе II (отсутствие негативного влияния при минимальной стимуляции)
Metwally и соавт., 2007	Отсутствие эффекта
Bellver и соавт., 2009	Отсутствие эффекта
Ozekinci и соавт., 2015	Отсутствие эффекта

Таблица 3. Клинические исходы ЭКО/ИКСИ в зависимости от наличия гормональных и метаболических нарушений

Показатель	«Простое» ожирение	Ожирение и СПКЯ	Ожирение и метаболический синдром
Частота имплантации, %	26,0	16,2	11,1
Частота наступления беременности, %	40,0	23,5	18,2
Частота родов живым ребенком	35,0	23,5	18,2

центрации глобулина, связывающего половые стероиды (повышенная концентрация свободного эстрадиола), повышенной концентрации эстрогена. Наблюдаются утолщение эндометрия (возможно, толщина более 15 мм сопровождается снижением частоты наступления беременности, но данные противоречивы) и более высокая частота гиперплазии и полипов эндометрия. Может изменяться не только толщина эндометрия, но и его качество из-за отрицательной корреляции между ИМТ и количеством рецепторов эстрадиола и прогестерона, а также концентрацией провоспалительного фактора LIF в железах эндометрия. К другим факторам относят лептинорезистентность в периферических тканях, ИР и гиперинсулинемию (снижение уровня гликоделина в эндометрии связано с привычным невынашиванием, а снижение уровня ИПФР-связывающего белка препятствует адгезии), повышенную выработку белков острой фазы и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, PAI-1, фактора некроза опухоли α), оказывающих негативное влияние на эндометрий и ранние этапы развития эмбриона.

В 2018 г. была опубликована работа, демонстрирующая негативное влияние мужского ожирения на успешность программ ВРТ: снижается и частота наступления беременности, и частота живорождений. Поэтому изменения в спермограмме у мужчин с избыточной массой тела – это веский повод для снижения массы тела.

Ю.А. Колода поделилась собственной оценкой влияния ожирения на репродуктивные исходы. Так, совместно с коллегами она оценивала результаты ВРТ у пациенток с ожирением в зависимости не только от показателя ИМТ, но и от типа ожирения и наличия метаболических и гормональных нарушений. Результаты подтвердили тот факт, что с увеличением массы тела усиливалась потребность в гонадотропинах и увеличивалась продолжительность стимуляции овуляции. Также специалисты сделали вывод о том, что андройдный тип ожирения в сочетании с СПКЯ и метаболиче-

ским синдромом снижает эффективность программ ВРТ и повышает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Во время овариальной стимуляции концентрация глюкозы крови не менялась в зависимости от массы тела, а вот концентрация инсулина и лептина в крови значительно увеличилась у пациенток с ожирением, при этом никакой корреляции с отрицательными исходами программ ВРТ выявлено не было – в отличие от ИР, гиперинсулинемии и частоты невынашивания, которые чаще отмечались у пациенток с ожирением. Также оказалось, что ожирение, не сопровождавшееся ни СПКЯ, ни метаболическим синдромом, не оказывало значимого влияния на частоту имплантации и наступления беременности (табл. 3). Самым неблагоприятным образом на клинические исходы ВРТ влияло сочетание ожирения и метаболического синдрома.

Показано, что ожирение негативно влияет на течение беременности, повышая риск развития невынашивания, гестационных гипертензии и диабета, преэклампсии, задержки развития плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, ожирения и сахарного диабета 2-го типа у ребенка. Пациентки с ИМТ \geq 25 кг/м² имеют повышенный риск невынашивания независимо от метода зачатия, а также в циклах с донорскими ооцитами и индукции овуляции в рамках планирования спонтанной беременности. Пациенткам с избыточной массой тела и ожирением не рекомендовано переносить по два эмбриона из-за увеличения риска преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности, невынашивания беременности, задержки роста плода.

В литературе встречаются данные о повышении рисков появления врожденных пороков развития плода (дефект нервной трубки, сердечно-сосудистые аномалии, расщелина неба) у матерей с ожирением из-за возможного гестационного диабета, а также маскировки повышенного уровня хорионического гонадотропина человека из-за гемодилюции (которые могли бы быть

Таблица 4. Современная фармакотерапия ожирения

Статус	Орлистат	Фентермин и топирамат	Лоркасерин	Налтрексон и бупропион	Сибутрамин	Лираглутид 3,0 мг
Евросоюз	Одобен (по рецепту и без него)	Отклонен	Отклонен	Одобен	Отклонен	Одобен
США	Одобен (по рецепту и без него)	Одобен	Одобен	Одобен	Отклонен	Одобен
Россия	Одобен	Не одобрен	Не одобрен	Не одобрен	Одобен	Одобен

выявлены у пациенток с нормальной массой тела) и ухудшения визуализации на ультразвуковом исследовании.

Международные рекомендации относительно ведения пациенток с ожирением, планирующих беременность, хоть и немного отличаются по цифрам, но весьма однозначны: так, NICE рекомендует снижать массу тела до ИМТ 30 кг/м² и ниже, ASRM – до 35 кг/м² и ниже. В 2019 г. в российских клинических рекомендациях опубликован пункт о необходимости снижения массы тела на 10–15% у всех женщин с ИМТ >30 кг/м², поскольку избыточная масса тела и ожирение снижают частоту клинической беременности и родов живым плодом в программах ВРТ. В клинических рекомендациях Минздрава России «Женское бесплодие» 2021 г. также указано, что женщинам с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) рекомендованы снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений.

Перед пациенткой нужно ставить конкретные цели. Кому-то крайне важен косметический эффект, кому-то – улучшение качества жизни, профилактика и лечение ассоциированных с ожирением заболеваний. В большинстве рекомендаций хорошим целевым эффектом с точки зрения здоровья считаются снижение массы тела на 3–10% в течение 6 мес и последующее его удержание. При ИМТ >35 кг/м² и наличии коморбидной патологии рекомендуют снижение массы тела более чем на 10%, а при ИМТ >40 кг/м² – на 20–25% (ААСЕ/АСЕ, 2014).

Перед пациенткой необходимо ставить реальные цели по снижению массы тела: например, потерю массы тела до 10% от исходной или потерю на 3–5% от исходной массы тела при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия и гипергликемия). Нечеткие цели, в свою очередь, способствуют нарушению диеты, отказу

от выполнения рекомендаций, возвращению к привычному образу жизни и последующему еще большему увеличению массы тела (США, 2014).

Сегодня в арсенале специалиста существуют препараты для терапии ожирения, одобренные в России (табл. 4). Средства назначают при ИМТ >30 кг/м² или при ИМТ >27 кг/м² у пациенток с сопутствующими заболеваниями, если коррекция диетой неэффективна. Даже получая медикаментозную терапию, пациентка должна иметь план питания и физических нагрузок. Также может быть эффективна бариатрическая хирургия, после которой у части пациенток снижаются потребность в гонадотропинах и длительность стимуляции овуляции. Важно учитывать тот факт, что интервал от операции до беременности должен составлять 12–18 мес.

Известно, что ожирение – это многоплановая проблема. К здоровью пациенток с ожирением, планирующих беременность, требуется мультидисциплинарный подход, заключающийся в консилиуме репродуктолога, психолога, эндокринолога, терапевта и прочих специалистов. Показано, что даже небольшое снижение массы тела на 10% при ановуляторном бесплодии у пациенток с ожирением может привести к восстановлению овуляции. Врачу важно определить, для какой категории пациенток снижение массы тела будет полезным и каков необходимый интервал от снижения массы тела до начала программы ЭКО, так как на смену этому фактору приходит другой, гораздо более неблагоприятный, – возраст. Тем не менее снижение массы тела является «золотым стандартом» подготовки к программе ЭКО у пациенток с ожирением, что позволяет снизить риск осложнений беременности и пороков развития у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Колода Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, мед. дир. центра репродукции «Линии жизни», гинеколог-эндокринолог, репродуктолог, рук. комитета по образованию Российской ассоциации репродукции человека, член Европейского общества репродукции человека

Yulia A. Koloda – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, "Life Lines" Reproduction Center, gynecologist-endocrinologist, fertility specialist

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2022



Более подробную информацию о ведении женщин с ожирением можно получить, просмотрев вебинар «Особенности программ ВРТ у пациенток с ожирением: клинические рекомендации и собственные данные»



Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

Вспомогательные репродуктивные технологии и субмукозная миома

Nikbakht R, Dorfeshan P. Assisted Reproductive Techniques and submucous myoma. *JBRA Assist Reprod* 2021; 25 (4): 650–2. DOI: 10.5935/1518-0557.20210042. PMID: 34415133; PMCID: PMC8489814.

Субмукозные миомы отрицательно влияют на фертильность. Для сохранения фертильности женщинам, желающим забеременеть, в особенности молодым пациенткам, следует рекомендовать консервативное лечение. Пациентка – 33-летняя женщина, страдающая вторичным бесплодием в течение 3 лет. При проведении трансвагинального ультразвукового исследования была обнаружена субмукозная миома размером 26×31 мм, которая давила на переднюю поверхность эндометрия. Овариальный резерв был низким. Хирургическое вмешательство является «золотым стандартом» лечения миомы. Несмотря на это, в связи с такими причинами, как затрагивающие эндометрий побочные эффекты хирургического лечения (внутриматочные спайки), а также отказ пациентки от миомэктомии и ее желание забеременеть, наша тактика лечения предполагала уменьшение размеров субмукозной миомы и одновременное применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Проведены три курса лечения аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а затем – контролируемая овариальная гиперстимуляция. Выполнен забор яйцеклеток. В завершение произведен перенос двух эмбрионов (4 и 6 клеток). Во время следующего визита пациентки через 14 дней анализ на β-хорионический гонадотропин человека был положительным. К последнему визиту пациентки у эмбриона сформировалось сердце. Из этого можно сделать вывод, что, принимая во внимание сниженный овариальный резерв и ответ (на терапию), комбинация применения ГнРГ и ВРТ может быть предпочтительным методом лечения для бесплодных женщин с субмукозной миомой матки.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34415133/>

Полиморфизмы генов гормонов репродуктивной сферы и их рецепторов при применении вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Koloda YA, Denisova YV, Podzolkova NM. Genetic polymorphisms of reproductive hormones and their receptors in assisted reproduction technology for patients with polycystic ovary syndrome. *Drug Metab Pers Ther* 2021; 37 (2): 111–22. DOI: 10.1515/dmpt-2021-0123. PMID: 34851566.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее частых эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, которое характеризуется образованием множественных заполненных жидкостью кист яичников, среди которых невозможно выделить один доминантный фолликул. Для большинства фенотипов СПКЯ характерны отсутствие спонтанной овуляции, невосприимчивость к индукторам овуляции, формирование большого количества незрелых ооцитов, а также высокая частота синдрома гиперстимуляции яичников, снижающего эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящем обзоре приведен анализ актуальных данных о взаимосвязи полиморфизмов генов KISS, генов фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, антимюллерова гормона и генов их рецепторов, а также генов рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, эстрогена, прогестерона, с риском СПКЯ и особенностями ответа яичников на стимуляцию в цикле ВРТ. Использование однонуклеотидных полиморфизмов в качестве прогностических маркеров исхода программ ВРТ позволит обеспечить персонализированный подход к подбору препаратов для стимуляции яичников и их дозировки, таким образом существенно повысив вероятность наступления беременности.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34851566/>

Состав микробиоты эндометрия связан с репродуктивными исходами у бесплодных пациенток

Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim MW, Meneghini G, Aubuchon M, Leondires M, Izquierdo A, Perez-Olgiati M, Chavez A, Seethram K, Bau D, Gomez C, Valbuena D, Vilella F, Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* 2022; 10 (1): 1. DOI: 10.1186/s40168-021-01184-w. PMID: 34980280; PMCID: PMC8725275.

Актуальность. Полученные ранее данные продемонстрировали связь между составом микробиома женских половых путей и репродуктивными исходами у бесплодных пациенток, проходящих лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью настоящей работы было определить, есть ли связь между составом микробиоты эндометрия и репродуктивными исходами, такими как рождение живого ребенка, биохимическая беременность, самопроизвольный выкидыш или отсутствие беременности. **Методы.** Приведены результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования, в ходе которого секвенирование гена 16S-РНК использовали для анализа эндометриальных жидкостей и биоптатов перед переносом эмбриона в когорте из 342 бесплодных пациенток, не имевших симптомов инфекций, которые проходили лечение с применением ВРТ.

Результаты. Дисбиотическое состояние микробиоты эндометрия, представленной бактериями из родов *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, было связано с неблагоприятными исходами. Постоянное доминирование бактерий из рода *Lactobacillus*, напротив, было характерно для пациенток, у которых имело место живорождение.

Выводы. Результаты исследования показали, что состав микробиоты эндометрия на момент, предшествующий переносу эмбриона, является важным биомаркером для прогнозирования репродуктивного исхода, дающим возможность обеспечить дальнейшее совершенствование диагностической и лечебной тактики.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980280/>



Вспомогательные репродуктивные технологии при болезни Крона и язвенном колите: систематический обзор и метаанализ

Laube R, Tran Y, Paramsothy S, Leong RW. Assisted Reproductive Technology in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (12): 2334–44. DOI: 10.14309/ajg.000000000001537. PMID: 34694245.

Введение. У женщин, страдающих болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), может развиваться бесплодие – в

особенности после хирургических операций, таких как подвздошно-резервуарно-анальная реконструкция (ПРАР). Одним из методов лечения может быть применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако до настоящего времени его безопасность и эффективность исследовали на небольших выборках пациентов. Мы выполнили систематический обзор и метаанализ, чтобы устранить пробелы в имеющихся данных.

Методы. Систематический обзор и метаанализ со случайными эффектами выполняли по май 2020 г. Первичными конечными точками были беременность и частота живорождения после одного цикла ВРТ.

Результаты. Критериям включения в систематический обзор отвечали 11 исследований, критериям включения в метаанализ – 4 исследования. По частоте наступления беременности женщины с БК (перенесшие или не перенесшие хирургическое лечение) не отличались от общей популяции (отношение шансов – ОШ 0,69, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–1,05), однако у них была снижена частота живорождения (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,53–0,85) после одного цикла ВРТ. Частота живорождения при применении ВРТ не была снижена у женщин, которым проводили медикаментозное лечение БК, однако она была снижена на 49–71% у женщин, перенесших хирургическое вмешательство в связи с БК. Женщины с ЯК не отличались ни по частоте наступления беременности (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,63–1,55), ни по частоте живорождения (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,67–1,17), однако частота живорождения была снижена у перенесших неудачную ПРАР (относительный риск 0,36, 95% ДИ 0,14–0,92). В двух исследованиях не были выявлены какие-либо значимые показатели безопасности.

Обсуждение. Применение ВРТ у пациенток с ЯК и пациенток с БК, получающих медикаментозное лечение, безопасно и эффективно, при этом показатели частоты беременности и частоты живорождений схожи с таковыми в общей популяции. Тем не менее, принимая во внимание ограниченный характер доступных литературных источников, имеющиеся данные демонстрируют снижение эффективности у женщин, перенесших хирургическую операцию по поводу БК или неудачную ПРАР. Необходима большая осведомленность гастроэнтерологов о ВРТ, так как она способствует своевременному направлению на лечение бесплодия при наличии показаний, в особенности при БК.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694245/>



Влияние ожирения на лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Sciorio R, Bellaminutti S, Tramontano L, Esteves SC. Impact of obesity on medically assisted reproductive treatments. *Zygote* 2022; 30 (4): 431–9. DOI: 10.1017/S0967199421001003. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35293303.

Появляется все больше доказательств того, что ожирение снижает женскую фертильность и отрицательно

влияет на репродуктивный исход при лечении с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В США 36,5% женщин репродуктивного возраста страдают ожирением. Ожирение не только приводит к метаболическим нарушениям, таким как сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания, но также может быть ответственно за хроническое воспаление и окислительный стресс. Ряд исследований показал, что воспаление и активные формы кислорода в яичниках приводят к изменениям стероидогенеза и могут вызывать ановуляцию, а также влиять на мейотическое созревание ооцитов, приводя к ухудшению качества ооцитов и снижению компетентности эмбрионов. Несмотря на то, что негативное влияние женского ожирения на человеческую фертильность в прошлом было предметом спора, появляется все больше данных, подтверждающих связь между женским ожирением и повышенным риском бесплодия. Тем не менее для заполнения имеющихся пробелов в знаниях необходимы дальнейшие исследования. Проанализированы последние данные о связи между женским ожирением и бесплодием. Особое внимание уделено связи между распределением жировых отложений и репродуктивным исходом, а также вопросу о том, как механизмы воспаления и окислительного стресса могут снижать функцию яичников и качество ооцитов. В завершение произведена оценка связи между женским ожирением и уровнем рецептивности эндометрия.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35293303/>

Трисомия 21 и вспомогательные репродуктивные технологии: обзор

Sánchez-Pavón E, Mendoza H, García-Ferreira J. Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. JBRA Assist Reprod 2022; 26 (1): 129–41. DOI: 10.5935/1518-0557.20210047. PMID: 34542250; PMCID: PMC8769184.

Трисомия 21 – это генетическое нарушение, наиболее часто встречающееся у новорожденных. Оно приводит к невынашиванию беременности, аномалиям развития нервной системы и другим патологиям, связанным с развитием новорожденного. Среди новорожденных с трисомией этого типа 90–95% имеют стандартную трисомию, 1,4–1,9% – мозаичную форму, а 1–4,7% – транслокационную форму. Основной причиной трисомии 21 является поздний возраст материнства, когда возможны ошибки рекомбинации в процессе эмбрионального развития, связанное с возрастом накопление повреждений ДНК, деградация когезина, приводящая к преждевременной потере хромосом или сестринских хроматид, а также нарушения процесса формирования веретена деления. Трисомия 21 также связана с возрастом отца, особенно с мужским старением, в процессе которого повышается риск разрыва хромосом в сперматозоидах. Эпигенетические изменения, такие как изме-

нения процесса метилирования ДНК, модификация гистонов и некодирующих РНК, также являются значимым фактором риска трисомии. Появившиеся в последние годы вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали безопасной альтернативой для пар с проблемами фертильности. Такие технологии, среди которых контролируемая овариальная стимуляция, экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида и витрификация, снижают частоту анеуплоидии в эмбрионах человека в предимплантационный период и широко применяются. Целью исследования было проанализировать и обобщить имеющуюся литературу по трисомии 21, затрагивающую вопросы применения ВРТ у человека.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34542250/>

Качество ооцитов и старение

Moghadam ARE, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. JBRA Assist Reprod 2022; 26 (1): 105–22. DOI: 10.5935/1518-0557.20210026. PMID: 34338482; PMCID: PMC8769179.

Хорошо известно, что женская репродуктивная функция снижается в течение четвертого десятилетия жизни из-за возрастных изменений качества и количества ооцитов. Несмотря на это, в настоящее время число женщин, пытающихся забеременеть в возрасте 36–44 лет, заметно увеличилось. Причины репродуктивного старения и физиологические аспекты этого явления до сих пор не изучены. С увеличением возраста женщин наблюдается значимое уменьшение количества и снижение качества высвобождаемых ооцитов, а также овариального резерва при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Причиной этого является увеличение частоты анеуплоидии из-за таких факторов, как нарушение структуры веретена деления, окислительный стресс и повреждение митохондрий. Целью настоящего обзора было изучить данные о возможном влиянии процесса старения на качество ооцитов и женскую репродуктивную функцию. Представлены современные данные, демонстрирующие снижение качества ооцитов с возрастом, которое связано с ухудшением репродуктивных исходов у женщин. Процесс старения сложный, старение вызывает множество факторов, регулирующих продолжительность жизни клетки и всего организма. Хотя факторы, ответственные за снижение качества ооцитов, по-прежнему неизвестны, в настоящем обзоре основное внимание уделено возможной роли среды, окружающей фолликулы яичника, структуры ооцита и его органелл, чтобы найти способы оптимизации качества ооцитов и улучшить клинические исходы у женщин с возрастными причинами бесплодия.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338482/>

Материнский гемодинамический профиль при беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: пилотное исследование

Sarno L, Tagliaferri S, Carlea A, Talhami F, Migliorini S, Maruotti GM, Campanile M, Guida M. *Maternal haemodynamic profile in pregnancy after assisted reproductive technology: A pilot study. Pregnancy Hypertens* 2021; 26: 62–4. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.001. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34536701.

Одноплодные беременности, наступившие в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеют повышенный риск неблагоприятного исхода. Целью настоящего пилотного исследования было сравнить материнские гемодинамические профили при одноплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ и спонтанно. Набор пациенток осуществляли в III триместре беременности во время планового акушерского обследования. Исследование материнской гемодинамики с помощью ультразвукового монитора для измерения параметров сердечного выброса (UltraSonic Cardiac Output Monitor) в стандартных условиях проводил один специально обученный оператор. Данные пилотного исследования позволяют предположить, что женщины, забеременевшие в результате применения ВРТ, могут иметь значимо более низкий сердечный выброс и значимо более высокое системное сосудистое сопротивление по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила спонтанно. Если эти различия будут подтверждены в ходе более масштабных исследований, ими можно будет объяснить увеличение частоты неблагоприятных исходов, в особенности гипертензии беременных, при одноплодных беременностях, наступивших в результате применения ВРТ.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536701/>

Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы, и репродуктивное здоровье мальчиков и мужчин

Rodprasert W, Toppari J, Virtanen HE. *Endocrine Disrupting Chemicals and Reproductive Health in Boys and Men. Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 706532. DOI: 10.3389/fendo.2021.706532. PMID: 34690925; PMCID: PMC8530230.

Мужское репродуктивное здоровье ухудшилось, о чем свидетельствует повышение частоты крипторхизма, т.е. неопущения яичка в мошонку, плохого качества спермы, низкого уровня тестостерона в сыворотке крови и злокачественных образований яичка. Было выдвинуто предположение, что определенную роль в этом могло сыграть воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (ХВНРЭС). Внутриутробное воздействие обладающих антиандро-

генным эффектом ХВНРЭС, в особенности в критический период формирования мужских половых органов у плода (так называемое окно программирования маскулинизации), может привести к нарушению развития и функции яичек. Низкий уровень андрогенов во время окна программируемой маскулинизации может стать причиной нарушений в репродуктивной сфере – как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Одновременное воздействие ХВНРЭС также может повлиять на функцию яичек или вызвать повреждение клеток яичка. Данные исследований на животных подтверждают, что ХВНРЭС играют определенную роль в развитии репродуктивных нарушений у мужчин. При этом данные эпидемиологических исследований не так однозначны. В настоящей статье представлен обзор имеющейся литературы по изучению связи между пренатальным воздействием ХВНРЭС и аногенитальным расстоянием, крипторхизмом и врожденной аномалией развития полового члена, известной как гипоспадия. Проведен анализ исследований связи между воздействием ХВНРЭС в раннем возрасте и постнатальном периоде и качеством спермы, уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и раком яичка.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34690925/>

Влияние COVID-19 и мРНК-вакцин на фертильность у человека

Chen F, Zhu S, Dai Z, Hao L, Luan C, Guo Q, Meng C, Zhang Y. *Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. Hum Reprod* 2021; 37 (1): 5–13. DOI: 10.1093/humrep/deab238. PMID: 34734259; PMCID: PMC8689912.

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, спровоцировала глобальный кризис здравоохранения невиданных ранее масштабов. В связи с тем, что он имел серьезные последствия, были быстро разработаны, одобрены и произведены многочисленные вакцины против COVID-19. Среди них идеальными кандидатами, демонстрирующими особые преимущества при решении этой проблемы, считаются мРНК-вакцины. Вместе с тем после их применения были зафиксированы серьезные нежелательные явления, что вызвало рост обеспокоенности по поводу безопасности и эффективности вакцин, а также сомнения по поводу необходимости вакцинации. Несмотря на то, что некоторые общества фертильности (fertility societies) заявили, что мРНК-вакцины против COVID-19, скорее всего, не влияют на фертильность, никто не отрицает, что объем имеющихся данных крайне ограничен, что является одной из причин неуверенности в вакцинах в обществе, в особенности среди беременных женщин. В настоящей статье приведено подробное обсуждение того, в какой мере инфицирование SARS-CoV-2 и вакцинация затрагивают репродуктив-

ную систему мужчин и женщин. С одной стороны, несмотря на низкий риск распространения инфекции на мужскую репродуктивную систему или плод, COVID-19 может представлять собой серьезную угрозу репродуктивному здоровью человека. С другой стороны, настоящий обзор показывает, что после вакцинации ни у мужчин, ни у женщин, прежде всего у беременных женщин, не возникают какие-либо проблемы фертильности и не увеличивается частота неблагоприятных исходов беременности. В частности, польза проникающих через плаценту материнских антител перевешивает любые известные или возможные риски. Таким образом, в случае быстрого распространения COVID-19, безусловно, разумнее вакцинироваться, чем страдать от тяжелых симптомов вирусной инфекции – несмотря на необходимость дальнейших исследований, прежде всего популяционных лонгитюдных исследований на выборках больших размеров.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734259/>

Изменения в мужской репродуктивной системе, вызванные бисфенолом А и его аналогами: обзор

Jambor T, Knížatová N, Lukáč N. Men's reproductive alterations caused by bisphenol A and its analogues: a review. *Physiol Res* 2021; 70 (Suppl. 4): S643–S656. DOI: 10.33549/physiolres.934742. PMID: 35199549; PMCID: PMC9054194.

Мужская репродуктивная функция – это важный аспект, влияющий на состояние здоровья и самочувствие мужчины. В последние годы наблюдается увеличение частоты репродуктивных проблем у мужчин. Такой стремительный рост идет параллельно с широко-масштабной индустриализацией и все более широким применением ядохимикатов в сельском хозяйстве. Многие группы специалистов начали изучение ряда факторов и веществ, способных отрицательно влиять на мужское репродуктивное здоровье. В связи с этим ксенобиотики стали объектом множества научных исследований. Имеются доказательства того, что большинство ксенобиотиков влияют на репродуктивное здоровье многих поколений (трансгенерационный эффект), что является серьезной проблемой для нашего населения. Бисфенол А можно считать самым хорошо изученным эндокринным разрушителем. До недавнего времени ряд негативных эффектов бисфенола А связывали с уменьшением массы яичка, гистологическими изменениями, нарушениями сперматогенеза и стероидогенеза, а также со злокачественными новообразованиями яичек и простаты. Ввиду наличия убедительных доказательств бисфенол А стали заменять аналогами, такими как бисфенол Б, С, Ф, чтобы устранить или свести к минимуму риск, связанный с воздействием бисфенола А. Тем не менее складывается впечатление, что использование этих опасных веществ в повседневной жизни стало возможным по причине отсутствия токсикологических данных. Их пагубное воздействие под-

тверждено исследованиями на животных *in vitro* и *in vivo*, в то время как эпидемиологических исследований влияния аналогов бисфенола на мужское репродуктивное здоровье очень мало. В настоящем обзоре приведена информация о воздействии бисфенола на репродуктивное здоровье мужчин. Кроме того, в нем уделено внимание физиологическим аспектам жизнеспособности сперматозоидов, секреции стероидных гормонов, подвижности сперматозоидов и гистологии яичек, имеющим отношение к воздействию бисфенолов.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199549/>

Фертильность и беременность при муковисцидозе

Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cyberknoh M. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. *Chest* 2021; 160 (6): 2051–60. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.024. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34284004.

В последние десятилетия продолжительность жизни людей, страдающих муковисцидозом, настолько увеличилась, а их самочувствие настолько улучшилось, что более 1/2 людей, живущих с муковисцидозом, являются взрослыми. По этой причине для них все более важным становится сексуальное и репродуктивное здоровье, так как многие из них рассматривают возможность стать родителями. У большинства больных муковисцидозом мужчин и женщин снижена фертильность, что связано с множеством факторов у лиц обоего пола. Тем не менее незапланированная беременность у женщин не редкость, а вопросами контрацепции и ее воздействия на осложнения муковисцидоза должна заниматься команда специалистов по этому заболеванию. У большинства больных муковисцидозом проблему снижения фертильности можно преодолеть путем использования вспомогательных репродуктивных технологий, однако при этом следует учитывать риск рождения потомства с муковисцидозом. У большинства страдающих этим заболеванием женщин беременность протекает нормально, но у них часто происходят преждевременные роды, особенно при снижении функции легких и муковисцидоз-ассоциированном сахарном диабете. При планировании беременности рекомендуется оптимизация терапии. Родительство увеличивает бремя больных муковисцидозом за счет сложности ухода за новорожденным, послеродовых физиологических изменений и продолжения терапии муковисцидоза. Большинство препаратов, используемых для лечения заболевания, считаются безопасными для беременных и кормящих, однако нужно признать, что есть исключения, а также что объем данных о безопасности регуляторов трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) на этапах оплодотворения, беременности и лактации ограничен. Поскольку большинство больных муковисцидозом имеют возможность получать высокоэффективные CFTR, фертильность, контрацепция и течение беременности при муковисцидозе про-

должают меняться. Проспективные исследования указанных проблем у людей, проходящих лечение CFTR, имеют первостепенное значение для создания научно обоснованных рекомендаций по ведению пациентов в текущих условиях оказания помощи при этом заболевании.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284004/>

Репродуктивные исходы микрохирургического извлечения спермы у мужчин с азооспермией вследствие гипогонадотропного гипогонадизма после лечения гонадотропином

Chen YK, Huang IS, Chen WJ, Huang CY, Ho CH, Huang EY, Huang WJ. Reproductive outcomes of microdissection testicular sperm extraction in hypogonadotropic hypogonadal azoospermic men after gonadotropin therapy. *J Assist Reprod Genet* 2021; 38 (10): 2601–8. DOI: 10.1007/s10815-021-02211-3. *Epub* 2021 May 12. PMID: 33982169; PMCID: PMC8581149.

Цель. Мужское бесплодие, вызванное гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ), встречается нечасто. Основным методом лечения является прием гонадотропинов в течение 12 мес или дольше. Если у пациента сохраняется азооспермия, извлечь сперматозоиды может помочь экстракция сперматозоидов традиционным или микрохирургическим способом (микро-ТЕСЕ). Целью настоящей работы было проанализировать репродуктивные исходы у мужчин с ГГ, проходивших лечение в нашем институте.

Методы. С 2008 по 2020 г. в исследовании принимали участие мужчины, чей гормональный профиль

свидетельствовал о наличии ГГ. Тем, кто хотел стать отцом, назначали терапию гонадотропинами. Была возможность использовать вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), чтобы помочь пациентам восстановить фертильность – в зависимости от результатов спермограммы. Проведен анализ исходов лечения пациентов, таких как частота извлечения сперматозоидов, наступления беременности и живорождения.

Результаты. Семнадцати пациентам, у которых изначально имела место азооспермия, вводили гонадотропины в среднем в течение 11,1 мес, после чего в эякуляте семи пациентов были обнаружены сперматозоиды (41%). Микро-ТЕСЕ провели остальным 10 (59%) пациентам, у которых сохранилась азооспермия. Эти 10 пациентов проходили лечение гонадотропинами в среднем в течение 12,1 (от 6 до 23) мес. Сперматозоиды были извлечены в 9 (90,0%) случаях. После 11 циклов ТЕСЕ-ИКСИ имели место 6 (54,5%) случаев успешной беременности, которые в 5 (55,6%) случаях закончились рождением живых детей, среди которых были две пары близнецов. В одном случае беременность перестала развиваться на сроке 9 нед.

Выводы. Терапия гонадотропинами обеспечила излечение от азооспермии у части обследованных пациентов с ГГ. Среди мужчин, у которых после лечения гонадотропинами сохранилась азооспермия, у большинства путем проведения микро-ТЕСЕ все-таки удалось извлечь сперматозоиды, которые были использованы для лечения с применением ВРТ, закончившегося рождением живых детей.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982169/>

Правила подготовки рукописей для авторов

составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

29–31 МАРТА 2023 ГОДА

XXIX

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
Государственного Медицинского Университета
им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
Руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии»,
«Российского общества по контрацепции».

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»



Место проведения:

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



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru



ПОВЫШАЙ КЛАСС!

гормональной контрацепции



Реклама

Эстеретта® – оригинальный гормональный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном и дроспиреноном

- Контрацептивная эффективность 99,6%** и восстановление овуляции в первом цикле у 97% женщин*
- Оптимальный контроль цикла*
- Минимальное влияние на прокоагуляционную активность*
- Не влияет на липидный профиль и углеводный обмен*

* Общая характеристика лекарственного препарата

** Индекс Перля 0,23

 ГЕДЕОН РИХТЕР

 эстеретта®