

Журнал основан в 2014 г.

**Учредитель:**

ОАО «Издательство "Медицина"»

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

ОАО «Издательство "Медицина"» —  
соучредитель Ассоциации научных  
редакторов и издателей (АНРИ)

**ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:**

115088, г. Москва,  
ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14

Сайт издательства: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

**Зав. редакцией**  
**С.Г. Матанцева**

Тел. +7(967)206-23-91

E-mail: [arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru](mailto:arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru)

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:**

тел. +7 (495) 678-64-84

E-mail: [oao-meditsina@mail.ru](mailto:oao-meditsina@mail.ru)

Все права защищены. Ни одна  
часть этого издания не может быть  
занесена в память компьютера  
либо воспроизведена любым  
способом без предварительного  
письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность  
информации, содержащейся  
в рекламных материалах, несет  
рекламодатели.

Журнал представлен в международ-  
ных информационно-справочных  
изданиях: Journal Abstract (JA) of  
All Russian Institute for Scientific  
and Technical Information (VINITI) of  
the Russian Academy of Sciences  
(Referativnyi Zhurnal of VINITI RAN),  
Scientific Electronic Library  
(<http://www.elibrary.ru>),  
Russian Index of Scientific Citation.

Редактор *С.Г. Матанцева*

Художественный редактор

*А.В. Минаичев*

Технический редактор

*Л.В. Зюкина*

Корректор *Л.В. Кузнецова*

Сдано в набор 27.04.2017.

Подписано в печать 05.05.2017.

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Заказ 414. Печ. л. 7,00.

Уч.-изд. л. 7,24. Усл. печ. л. 6,86.

**ПОДПИСКА:**

индекс по каталогу «Роспечать»:  
70646

индекс по каталогу «Пресса России»:  
41335

Отпечатано в ООО "Подольская  
Периодика", 142110, г. Подольск,  
ул. Кирова, 15

Архив акушерства и гинекологии  
им. В. Ф. Снегирева. 2017. Т. 4.  
№ 2. 57—112.

# АРХИВ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 4 • № 2 • 2017

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной  
медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические  
случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики  
ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии  
лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы  
женщины, плод и дальнейшее развитие новорождённого. Обзоры и лекции  
по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин  
знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и  
гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах  
в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых  
сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из  
печати монографии.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —  
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —  
доктор медицинских наук, профессор

**АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович**, доктор медицинских наук, профессор;  
**КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович**, кандидат медицинских наук  
(ответственный секретарь);

**ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич**, кандидат медицинских наук;

**ИЩЕНКО Анатолий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор;

**КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна**, доктор медицинских наук, профессор;

**КУЧЕРОВ Юрий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор;

**НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор;

**ФАДЕЕВ Валентин Викторович**, доктор медицинских наук, профессор

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),  
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),  
J.-C. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО  
(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),  
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),  
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),  
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала), В.А. ПЕТРУХИН  
(Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),  
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)

Founder:  
"Izdatel'stvo «Meditsina»"

"Izdatel'stvo «Meditsina»" —  
co-founder of the Association of  
Science Editors and Publishers  
(ASEP)

Address for manuscripts:  
Novoostapovskaya Str., 5,  
bild. 14, Moscow, 115088,  
Russian Federation

E-mail:  
arhiv.akusherstva@idm.msk.ru  
Tel. +7(967)206-23-91

[www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

---

---

**V. F. Snegirev**  
ARCHIVES  
**of OBSTETRICS  
and GYNECOLOGY**

Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Scientific and Practical Journal

Volume 4 • Issue 2 • 2017

---

---

**EDITORIAL BOARD:**

Editor-in-Chief **SOSNOVA Elena Alekseevna** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **MURASHKO Andrei Vladimirovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**ALEKSANDROV Leonid Semyonovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**KAPTILNYY Vitaliy Aleksandrovich** —  
Candidate of Medical Sciences (Secretary)

**DONNIKOV Andrei Yevgenyevich** —  
Candidate of Medical Sciences

**ISHCHENKO Anatoly Ivanovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**KOZLOVSKAYA Natalya Lvovna** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**KUCHEROV Yury Ivanovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**NAPALKOV Dmitry Aleksandrovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**FADEEV Valentin Viktorovich** —  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**EDITORIAL COUNCIL:**

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),  
J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN  
(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),  
I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRAYAN (Moscow),  
A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),  
I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)



**Колонка главного редактора****Обзоры литературы**

- Блохин Н.Г., Шевченко Д.М.* Гестационный сахарный диабет ..... 61
- Юсубова В.Р.* Лапароскопический дреллинг яичников: «за» и «против» ..... 68
- Клюкина Л.А.* Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом ..... 73
- Есина М.М.* Система репродукции при гипотиреозе ..... 77
- Лукаш Е.Е., Джамал Х.* Ожирение и репродуктивное здоровье женщины ..... 84
- Давтян Д.А., Ковалёва А.А.* Врождённая дисфункция коры надпочечников и беременность (систематический обзор) ..... 88

**Клинические рекомендации**

- Анафилактический шок в акушерстве (протокол лечения) ..... 93

**Материалы V Снегирёвских чтений, посвященных 170-летию со дня рождения В.Ф. Снегирёва (Москва, 27 февраля — 1 марта 2017 г.). Секция молодых исследователей**

103

**Editor's Column****Literature reviews**

- Blokhin N.G., Shevchenko D.M.* Gestational diabetes mellitus
- Yusubova V.R.* Laparoscopic drilling of ovaries: pro and contra
- Klyukina L.A.* Hormonal contraception in autoimmunity thyroiditis female patients of the reproductive age
- Esina M.M.* System of reproduction in *hypothyreosis*
- Lukash E.E., Dzhamal Kh.* Obesity and reproductive health of the woman
- Davtyan D.A., Kovaleva A.A.* Congenital dysfunction of adrenal cortex and pregnancy (systematic review)

**Clinical recommendations**

- Anaphylactic shock in obstetrics: treatment protocols

**Proceedings of the Fifth V.F. Snegirev Readings. The conference is dedicated to the 170th anniversary of V.F. Snegirev's birth (Moscow, February 27 — March 1, 2017). Section of young researchers**

## Колонка главного редактора

---

Дорогие друзья!

Вы держите в руках очередной номер нашего журнала. В нем опубликованы научные исследования, выполненные в рамках программы молодежной науки.

С 27 февраля по 1 марта 2017 г. в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета) прошла Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегирёвские чтения», на которой активно работала секция молодых исследователей. Наиболее интересные из их работ представлены на страницах этого номера.

В связи с высокой научной активностью молодежи редколлегия журнала «Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва» приняла решение объявить конкурс на лучшую научную работу среди молодых учёных, специалистов, студентов и аспирантов (возрастной ценз авторов — до 30 лет).

Итоги конкурса будут подведены в январе 2018 г., а победители получат бесплатную годовую подписку на наш журнал.

Желаем вам больших творческих успехов и побед!

*Главный редактор доктор мед. наук,  
профессор Елена Алексеевна Соснова*

# Обзоры литературы

© БЛОХИН Н.Г., ШЕВЧЕНКО Д.М., 2017

УДК 616.379-008.64-036.1-055.26

*Блохин Н.Г., Шевченко Д.М.*

## ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для корреспонденции: Блохин Никита Геннадьевич — студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [carter1375@mail.ru](mailto:carter1375@mail.ru)

*В современном мире гестационный сахарный диабет (ГСД) является часто встречающимся нарушением углеводного обмена у беременных, что говорит о несомненной актуальности данной проблемы у женщин репродуктивного возраста. Высокие значения концентрации глюкозы отрицательно влияют не только на организм женщины, но и на плод, что подтверждает важность своевременной диагностики ГСД. В статье выполнен анализ современных данных литературы, свидетельствующих о роли данной патологии в возникновении осложнений во время беременности, а также анализ современных методов диагностики и лечения.*

*Ключевые слова:* обзор; гестационный сахарный диабет; беременность; фетопатия.

*Для цитирования:* Блохин Н.Г., Шевченко Д.М. Гестационный сахарный диабет. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 61—67. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67>

*Blokhin N.G., Shevchenko D.M.*

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*In the modern world, gestational diabetes mellitus (GDM) is a common disorder of carbohydrate metabolism in pregnant women, that indicates to the undoubted relevance of this problem in women of the reproductive age. High values of glucose concentration adversely affect not only the pregnant's body, but also the fetus, that confirms the importance of timely diagnosis of GDM. In the article there was executed analysis both of modern literature data, testifying the role of this pathology in the occurrence of complications during pregnancy, and modern methods of diagnostics and treatment.*

*Keywords:* review; gestational diabetes mellitus; pregnancy; fetopathy.

*For citation:* Blokhin N.G., Shevchenko D.M. Gestational diabetes mellitus. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 61—67 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67>.

*For correspondence:* Nikita G. Blokhin, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [carter1375@mail.ru](mailto:carter1375@mail.ru)

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017

Accepted 31.03.2017

## Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующее критериям диагностики манифестного сахарного диабета (СД) [1]. Согласно современным представлениям, беременность является «диабетогенным фактором» [2], так как во время гестации происходит изменение гемостаза женского организма, в том числе и углеводного обмена. Распространённость гестационного сахарного диабета варьирует в разных популяциях; в США он выявляется примерно у 4% беременных (135 тыс. случаев в год), что говорит о несомненной актуальности данной проблемы среди женщин репродуктивного возраста [1].

## Патогенез

Для лучшего понимания течения патологии углеводного обмена необходимо рассмотреть изменения в нём при физиологически протекающей беременности: в первом её триместре концентрация глюкозы крови натощак у женщины несколько снижается (на 0,5—1,0 ммоль/л), это обусловлено более высоким «энергозависимым» транспортом аминокислот через фетоплацентарный комплекс, вследствие чего происходит снижение процессов глюконеогенеза [3]. Кроме того, под действием эстрогенов происходит более активная утилизация глюкозы путем пассивного переноса её от матери к плоду. В дальнейшем в норме у беременной женщины компенсация углеводного обмена происходит за счет гипертрофии и гиперплазии  $\beta$ -клеток

островков Лангерганса, что способствует увеличению секреции инсулина. Во II триместре усиливается гормональная активность плаценты, возрастает продукция прогестерона и плацентарного лактогена (ПЛ), обладающего мощным контринсулярным действием. Помимо этого, ПЛ обладает выраженной липолитической активностью, что обуславливает увеличение концентрации свободных жирных кислот, обеспечивающих снижение чувствительности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Все это приводит к снижению утилизации глюкозы инсулиночувствительными клетками и нарастанию инсулинорезистентности (ИР).

### Этиология

Рассматривая причину развития ГСД у женщин, нельзя не отметить, что данное заболевание является полиэтиологичным. В развитии ГСД одним из этиологических факторов могут быть мутации одного или нескольких генов, и именно генетическая гетерогенность обуславливает генетический полиморфизм. У 1,6—38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела (АТ) — GAD к  $\beta$ -клеткам, инсулину и HLA-DR3, HLA-DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД 1-го типа (СД 1). В развитии ИР определённая роль принадлежит также фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [4].

Развитие ГСД реализуется под воздействием определенных факторов риска, к которым относятся: избыточная масса тела или ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), значительная прибавка массы тела после 18 лет, курение, многоплодная беременность, СД 2-го типа у близких, нарушенная толерантность к глюкозе до беременности, гидрамнион или крупный плод в анамнезе, рождение ребёнка массой более 4000 г или мёртворождение в анамнезе, развитие пороков у детей, быстрая прибавка массы тела во время данной беременности, возраст женщины старше 30 лет [5]. В литературе широко обсуждается вопрос о роли патологической прибавки массы тела во время беременности в патогенезе ГСД и акушерских осложнений [6, 7]. Первая попытка дать количественный анализ связи акушерских осложнений и ожирения была сделана в 1938 г. Н. Вrucke (США) и М. Christensen (Скандинавия), которые показали, что беременность и роды при ожирении в 75% случаев протекают с осложнениями. По современным данным, осложнения гестационного процесса у женщин с ожирением отмечаются в 45—96,5% случаев [8, 9]. Американские ученые проанализировали возможность связи увеличения массы тела у беременных в разные сроки гестации и риска возникновения ГСД. Был сделан вывод, что прибавка массы тела на 0,89 фунта за 1 нед, особенно в I триместре беременности, увеличивает риск развития ГСД [7].

### Влияние гестационного сахарного диабета на течение беременности

Нарушение углеводного обмена во время беременности ассоциируется с высоким риском развития пе-

ринатальных и акушерских осложнений. Даже незначительная гипергликемия у матери во время беременности может оказать неблагоприятное влияние как на организм женщины, так и на плод. Гипергликемия, не диагностированная на этапе планирования беременности и в I триместре, может явиться причиной развития врождённых пороков у плода, увеличить число самопроизвольных абортов, во II и III триместрах привести к развитию диабетической фетопатии и преэклампсии, росту перинатальной смертности, увеличению частоты преждевременных родов и травматизма во время родов, повышению необходимости в проведении кесарева сечения и т. д. Даже при незначительной гипергликемии определяется высокий риск развития макросомии (при которой масса плода при рождении превышает 4000 г) [10]. Согласно данным, приведенным в статье О.Н. Аржановой и соавт. [3], практически у всех женщин с ГСД беременность протекала с осложнениями. Наиболее частой патологией был гестоз. Следует отметить, что наиболее часто у беременных с ГСД на диетотерапии встречался гестоз легкой степени — 52,3%, реже имел место гестоз средней и тяжелой степени — 17,4 и 6,9% соответственно.

Неконтролируемый уровень гликемии в совокупности с эндотелиальными нарушениями, возникающими при гестозе, приводил к возникновению плацентарной недостаточности, осложнившей течение беременности у 12% женщин. Наиболее часто встречалось нарушение гемодинамики (НГ) I степени — 58,3%. Повышение кровотока не только в маточных сосудах, но и в артерии пуповины приводило к гипотрофии плода и задержке внутриутробного развития (7%). Несмотря на высокий риск развития плацентарной недостаточности и рождения ребёнка с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), у каждой третьей женщины с ГСД на диетотерапии и у каждой второй с ГСД на инсулинотерапии масса плода превышала 4000 г. Это обусловлено гипергликемией и гиперинсулинемией у развивающегося плода, что приводило к активации клеточного метаболизма и увеличению размеров плода.

Примерно в половине случаев у женщин с ГСД имела сопутствующая урогенитальная инфекция [3]. Целью исследования М.Ф. Киселевич и соавт. [11] было изучение особенностей течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом. Авторами произведен анализ историй родов у женщин с гестационным сахарным диабетом за 2010—2012 гг. в перинатальном центре Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. За 3 года в клинике родили 322 женщины с гестационным сахарным диабетом. Течение беременности у них было неблагоприятным и сопровождалось различными акушерскими перинатальными осложнениями. Наиболее часто встречалась хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) — у 81 (25,1%) женщины, анемия беременных зарегистрирована у 42 (13,0%), отеки — у 37 (11,5%), ранний токсикоз — у 16 (5,0%), гестоз — у 57

(17,7%), многоводие — у 36 (11,2%), хронический пиелонефрит — у 18 (5,6%), угроза прерывания беременности — у 9 (2,7%). Таким образом, осложнения в период беременности наблюдались у 256 (79,5%) женщин [11].

Кроме отрицательного влияния гипергликемии на организм беременной женщины, ГСД отражается и на развитии плода. В настоящее время доказано, что независимо от глубины нарушений углеводного обмена даже при незначительной гипергликемии женщина находится в зоне высокого риска по развитию диабетической фетопатии [12]. Диабетическая фетопатия (ДФ) новорождённых характеризуется наличием выраженного отёчного синдрома, а также гепатоспленомегалией, диспропорциональным развитием конечностей. Дети с ДФ имеют в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и рождаются с асфиксией средней или тяжёлой степени тяжести. У 50% детей с ДФ регистрируются структурные и функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, у 70% — наличие перинатальной энцефалопатии, сочетающейся с различными вариантами нарушений церебрального кровотока [13]. К фенотипическим относятся по крайней мере, 14 признаков ДФ, они встречаются с разной частотой и в различных сочетаниях. Наиболее часто встречаются пастозность мягких тканей, гепатомегалия, лунообразное лицо, короткая шея, избыточная масса тела, короткие конечности, гипертрихоз, одутловатость лица. Симптомокомплекс ДФ включает в себя не только характерные внешние фенотипические признаки и замедленное развитие функциональных систем плода и новорожденного, но может проявляться и в диспропорциональном строении некоторых внутренних органов. Гипертрофия одних органов (в первую очередь сердца, надпочечников, реже — печени и почек) может сочетаться с уменьшением массы других — мозга и вилочковой железы (тимуса) [14]. Избыточная масса тела детей при рождении в дальнейшем приводит к развитию подросткового ожирения и АГ, а позже — к СД 2-го типа [15, 16]. Н. De Valk и соавт. [17] выявили, что уже с 5-летнего возраста дети матерей с ГСД имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), чем обычные дети; у 39,5% таких детей в дошкольном периоде и у 60% в начальной школе были проблемы с речью, а у 9,3% — с физической активностью.

Гестационный сахарный диабет считается предвестником и маркером сахарного диабета 2-го типа. Оригинальные исследования показали, что через 15 лет после родов распространение СД 2-го типа у женщин с ГСД и ожирением в анамнезе составляет 60% [18]. По данным других авторов, через 3 мес после родов у 4 из 100 женщин с ГСД развивается типичная клиническая картина сахарного диабета 2-го типа, через 1 год — у 18% и через 8 лет — у 46% [19, 20]. При этом важнейшими факторами риска для раннего начала СД 2-го типа после родов являются малый срок беременности при манифестации ГСД и выраженность гликемии натощак [21, 22].

## Диагностика

Учитывая, что поиска одних лишь факторов риска развития ГСД недостаточно для выявления всех беременных с ГСД, скрининг уровня глюкозы должен быть обязательно проведён у всех женщин с наступлением беременности или не позднее 28-й недели.

Показанием для немедленного проведения трёхчасовой нагрузочной пробы является обнаружение при УЗИ массы плода более 70% от должной, многоводия, срединных аномалий развития плода, а также окружности живота, соответствующей гестационному возрасту плода, на 2 нед превышающему фактический. Другими признаками, позволяющими предположить ГСД, являются раннее появление отеков и избыточная прибавка в массе тела.

Начальное скрининговое тестирование предполагает определение уровня глюкозы после перорального приема 50 г глюкозы в любое время дня независимо от времени последнего приёма пищи. При получении положительного результата теста пациентке рекомендуют обогатённую углеводами диету в течение 3-х дней с последующим проведением трехчасовой пробы на толерантность к глюкозе [23].

Для постановки диагноза гестационного сахарного диабета необходимо, чтобы уровни гликемии венозной плазмы в 2 и более определениях были равны или превышали следующие значения: натощак 5,3 ммоль/л, через 1 ч 10 ммоль/л, через 2 часа 8,6 ммоль/л, через 3 ч 7,8 ммоль/л [24].

Всё больше данных указывает на то, что при положительном результате хотя бы одного из анализов 3-часовой пробы здоровье плода подвержено большому риску, поэтому в настоящее время большинство клиницистов принимают в качестве критерия для начала терапии единичный положительный результат [23, 25].

Чувствительность и специфичность исследования количества гликированного Hb (HbA1c) для диагностики ГСД обладают преимуществом по сравнению с глюкозотолерантным тестом: большей чувствительностью метода, быстротой и простотой определения нарушений углеводного обмена [26]. На вопрос, возможно ли использование HbA1c в качестве скрининга ГСД, неоднократно пытались ответить учёные из разных стран мира. Одно из наиболее масштабных ретроспективных исследований проведено в клинической больнице в Джидде (Саудовская Аравия). Проанализированы данные глюкозотолерантных тестов, проведённых в период с января 2001 г. по апрель 2002 г. всем беременным женщинам в III триместре. Эти данные сопоставили с измерением HbA1c у тех же пациенток. Определение HbA1c проводилось либо одновременно с глюкозотолерантным тестом, либо с разницей не более 2 нед. Доказано, что HbA1c может быть использован в качестве дополнения к глюкозотолерантному тесту или в качестве скрининга. Однако необходимо отметить, что учёные предлагают снизить порог HbA1c для диагностики ГСД. Если считать нормой уровень HbA1c до 5%, то

диагностировать ГСД можно в 100% случаев, если до 5,5% — в 98,4%; до 6,0% — в 87,1%; до 6,5% — в 62,9%; до 7,0% — в 39,5% [27].

Аналогичное исследование проведено в 2010 г. в Швеции. У 96 беременных женщин оценивалась корреляция между уровнем HbA1c и результатами глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы. Средний уровень HbA1c составил 4,27%, средний уровень глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста — 10,7 ммоль/л после нагрузки и 6,0 ммоль/л натощак; 64 пациенткам в качестве лечения была рекомендована диета, 32 женщинам — инсулинотерапия. В результате исследования сделан вывод о том, что HbA1c может быть использован как диагностический инструмент для верификации ГСД [28]. Определив количество HbA1c, можно оценить состояние углеводного обмена за предыдущие 60—90 дней (т. е. если за прошедший срок было даже эпизодическое, незначительное повышение уровня глюкозы, то HbA1c отклоняется от нормы), а глюкозотолерантный тест отражает только данные за один день, в который проводится исследование.

У женщин с ГСД повышается вероятность развития сахарного диабета в последующем. Если при беременности возникает потребность во введении инсулина, вероятность развития сахарного диабета в течение ближайших 5 лет составляет 50% [23].

Одним из новых диагностических тестов для оценки возможности возникновения СД в послеродовом периоде является определение концентрации адипонектина (AdipoQ) в плазме крови.

Продукт гена *ADIPOQ* (адипонектин) — гормон, который синтезируется и секретируется жировой тканью (преимущественно адипоцитами висцеральной области). При ожирении отмечается снижение активности и количества адипонектина в крови. Показано, что адипонектин тормозит дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его возможное влияние на регуляцию жировой ткани (ЖТ). Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе ЖТ. Уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, концентрации которых при этом повышаются (лептин, резистин и TNF- $\alpha$ ). Предполагают, что развитие инсулинонезависимого диабета (2-го типа) может быть связано с нарушением регуляции секреции адипонектина. Показано, что снижение экспрессии адипонектина коррелирует с инсулинорезистентностью и что адипонектин связан с метаболизмом глюкозы. Введение рекомбинантного адипонектина угнетает синтез глюкозы в печени. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза [29, 30].

Адипонектин модулирует чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы [31].

Польские врачи провели исследование с целью оценки влияния уровня AdipoQ у беременных женщин с диагнозом ГСД на развитие СД 2-го типа после беременности. Сывороточная концентрация AdipoQ измерялась при

постановке диагноза ГСД, а также на 3-м и 12-м месяце после родов. Концентрации AdipoQ достоверно не отличались между группами во время беременности ( $p = 0,7054$ ) и через 3 мес после родов ( $p = 0,9732$ ), в то время как через 12 мес после родов наблюдался значительный рост ( $p = 0,0006$ ). Выявлена обратная корреляция AdipoQ в группе измерения через 12 мес после родов с уровнем глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ; и  $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Повышенный уровень AdipoQ после родов в сравнении с таковым у женщин с ГСД может быть маркером для выявления обратимости нарушений углеводного обмена, в то время как отрицательная корреляция между AdipoQ и уровнем глюкозы позволяет предположить, что этот параметр может быть предвестником нарушений толерантности к глюкозе в будущем у женщин с ГСД после родоразрешения. Но в большинстве случаев ГСД механизмы регуляции уровня глюкозы приходят после родов в норму [23, 32].

### Лечение

У большинства пациенток основой терапии являются диета и физическая нагрузка (что связано с недостатком инсулиновых рецепторов). Это делает терапию более сложной, чем в ситуации с инсулинозависимым диабетом, когда легко может быть назначен экзогенный инсулин. Женщинам рекомендуется выполнение физических упражнений, не сопряженных с поднятием тяжести (сообщается заранее), так как даже кратковременная физическая нагрузка приносит большую пользу. Каждый врач, занимающийся лечением сахарного диабета, должен указать на важность соблюдения диеты. Незаменимым компонентом диеты являются перевариваемые пищевые волокна, которые способствуют насыщению и повышают чувствительность инсулиновых рецепторов и их число. Показано, что ограничение потребления углеводов улучшает контроль гликемии при ГСД, требующем только диетотерапии. Потребление жиров также следует ограничить, так как они оказывают негативное влияние на инсулиновые рецепторы. Энергетическая ценность рекомендуемой диеты должна составлять 20—25 ккал/кг массы тела (обычно составляет 1800—2400 ккал) [23].

В мультицентровом рандомизированном исследовании в девяти европейских странах изучалось влияние физических нагрузок и здорового питания у женщин с целью профилактики ГСД в ходе подготовки к беременности. Сделаны выводы, что этот подход является эффективным, но не может полностью предотвратить развитие ГСД, особенно в группе женщин с ИМТ более 29 кг/м<sup>2</sup>. Также данная модификация образа жизни не оказывает влияния на уменьшение гликемии натощак. Дальнейшие мероприятия для предотвращения развития ГСД необходимо сосредоточить на I триместре беременности [33].

При необходимости для коррекции уровня глюкозы вводят инсулин, однако это делается лишь после ис-



ключения пищевых погрешностей, а при наличии последних — после попытки их коррекции [23].

#### *Показания к инсулинотерапии:*

- невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значения гликемии) в течение 1—2 нед самоконтроля;
- наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным доказательством хронической гипергликемии [34].

Данных, свидетельствующих о превосходстве определенного инсулина или его аналога при лечении ГСД, нет [35]. Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных. Все инсулиновые препараты должны быть назначены беременным с обязательным указанием торгового наименования [34]. Для достижения необходимого уровня глюкозы в крови необходим индивидуальный подбор дозы инсулина [35].

Суточная потребность в инсулине во второй половине беременности может возрастать до 2—3 раз в сравнении с исходной потребностью до беременности [36].

**Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны (!)** [36].

В американских рекомендациях V Международного семинара-конференции по гестационному сахарному диабету указано, что из семейства сульфонилмочевины только глибенкламид продемонстрировал минимальную передачу через плаценту [35]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании, а также в нескольких наблюдательных исследованиях доказано, что глибенкламид является полезным дополнением к диетотерапии и к физическим упражнениям для нормализации уровня глюкозы в крови [37]. Однако существует ряд доказательств того, что глибенкламид может быть менее эффективен у пациентов с ожирением [35].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании выяснено, что при добавлении к диетотерапии женщинам с умеренным ГСД глибенкламида значительно снижался уровень глюкозы плазмы крови (ГПК) у беременных (снижение ГПК на 7 мг/дл в сравнении с 3 мг/дл в группе, получавшей плацебо). Однако частота макросомии плода и других осложнений ГСД не уменьшалась в сравнении с группой контроля, получавшей совместно с диетотерапией плацебо. Масса плода при рождении в группе, получавшей глибенкламид, была всего на 33 г меньше массы плода в контрольной группе. Также в этом исследовании установлено, что добавление глибенкламида не уменьшает потребности в инсулинотерапии. Таким образом, добавление глибенкламида к диетотерапии у женщин с легкой и умеренной формой ГСД не дает никаких дополнительных преимуществ [38].

Метформин проникает через плаценту, и в настоящее время нет базы доказательной медицины для ре-

комендации этого препарата в качестве лечения ГСД, необходимы клинические испытания, в том числе долгосрочный контроль и наблюдение за детьми, рожденными от матерей, применявших метформин во время беременности [35]. Ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы акарбоза плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако небольшая часть этого препарата может всасываться в системный кровоток, в связи с чем безопасность его приема во время беременности и трансплацентарный транспорт не были оценены полностью [35].

Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений. ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению. Оптимальный метод родоразрешения — роды через естественные родовые пути с тщательным контролем гликемии во время (ежечасно) и после родов [34, 36].

#### **Заключение**

Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод, что тема ГСД в настоящее время считается до конца не изученной и требующей пристального внимания исследователей. Нарушение углеводного обмена у беременной может привести к тяжёлым последствиям, которые будут затрагивать не только организм матери, но и плод, в связи с чем становится понятной важность своевременной диагностики и лечения ГСД. Проблема является междисциплинарной, т. е. требует пристального внимания как стороны врачей акушеров-гинекологов, так и врачей-эндокринологов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Дзугкоев С.Г., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И. Беременность и сахарный диабет. *Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)*. 2016; (4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24934> (дата обращения: ).
3. Аржанова О.Н., Кветной И.М., Полякова В.О., Капустин Р.В., Рулева А.В. Акушерские и патофизиологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; XL (3): 44-8.
4. Kirwan J., Hauguel-De Mouzon S., Lecerq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002; 51 (7): 2207-13.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Национальное руководство по эндокринологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
6. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Влияние прибавки массы тела во время беременности на риск развития гестационного сахарного диабета (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; (4): 72-7.
7. Hedderson M., Gunderson E., Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet. and Gynecol.* 2010; 115 (3): 597-604.
8. Маршалов Д.В., Салов И.А., Караваев А.С. и др. Прогнозирование акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением. В кн.: *Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя»*. М.; 2010: 143-4.
9. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин. *Гинекологическая эндокринология*. 2007; 6 (9): 84-6.
10. Coustan D.R., Carpenter M.W. The diagnosis of gestational diabetes. *Diabet Care*. 1998; 21 (Suppl. 2): B5-8.

11. Киселевич М.Ф., Киселевич М.М., Киселевич В.М. Особенности течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Современная медицина: актуальные вопросы* (СибАК). 2015; (40): 12-8.
12. Краснополский В.И., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему. *Акуш. и гин.* 2010; (2): 3-6.
13. Федорова М.В., Краснополский В.И., Петрухин В.А. *Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия*. М.: Медицина; 2001.
14. Костенко И.В., Рогожина И.Е., Суханкина Г.В., Рыжкина С.А. Структура развития факторов риска, распространённость, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (2): 534-41.
15. Lindsay R. Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study. *Diabetes*. 2009; 58: 302-3.
16. Tsadok A., Friedlander Y., Paltiel O. et al. Obesity and blood pressure in 17 years old offspring of gestational diabetes mothers: lessons from the Jerusalem perinatal study (JPS). In: *Abstracts of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes and Pregnancy*. Sorrento; 2009: 20.
17. De Valk H., van Meerkerk G., Visser G. Physical and mental development during the first 9 years of life of children born to women with gestational diabetes mellitus. In: *Abstracts of the 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy*. Sorrento; 2009: 358.
18. Bo S., Menato G., Gallo M.L. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83(4): 33-40.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет: Руководство для врачей*. М.: Универсум паблишинг; 2003.
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabet. Care*. 2000; 23 (Suppl. 1): 4-19.
21. Kjos S.L., Buchanan T.A., Greenspoon J.S. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 93.
22. Chen Y., Quick W., Yang W. Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. *Popul. Hlth Manag.* 2009; 12: 165-74.
23. Де Черни А.Х., Лорен Н. *Акушерство и гинекология: Учебное пособие*. Т. 1: Акушерство: Пер. с англ. под общ. ред. А.Н. Стрижакова. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
24. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; (2): 21-5.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabet. Care*. 2012; 35 (Suppl. 1): S11-63.
26. Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. Эффективность диагностики гестационного сахарного диабета на основании исследования гликированного гемоглобина. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (4, вып. 2): 77-81.
27. Hunger-Dathe W., Volk K., Braun A., Samann A. et al. Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2005; 113: 160-6.
28. Aldasouqi S.A., Solomon D.J., Bokhan S.A. et al. Glycohemoglobin A1c: a promising screening tool in gestational diabetes mellitus. *Int. J. Diabet. Dev. Ctries*. 2008; 28(4): 121-4.
29. Schwarz P.E., Towers G.W., Fischer S., Govindarajalu S., Schulze J., Bornstein S.R. et al. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabet. Care*. 2006; 29(7): 1645-50.
30. Warodomwicht D., Shen J., Arnett D.K., Tsai M.Y., Kabagambe E.K., Peacock J.M. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: The GOLDN Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(3): 510-7.
31. Schwarz P.E., Govindarajalu S., Towers W., Schwanebeck U., Fischer S., Vasseur F. et al. Haplotypes in the promoter region of the ADIPOQ gene are associated with increased diabetes risk in a German Caucasian population. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38(7): 447-51.
32. Matyjaszek-Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Kowalczyk-Bołtuć J., Woźniak S., Paszkowski T. Postpartum adiponectin changes in women with gestational diabetes. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21(4): 850-3.
33. Simmons D., Devlieger R., van Assche A., Jans G., Galjaard S., Corcoy R. et al. Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: The DALI Lifestyle Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 207: 73-9. <https://doi.org/10.2337/dc15-0360>
34. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012; (4): 4-10.
35. Metzger B.E., Buchanan T.A., Coustan D.R., de Leiva A., Dunger D.B., Hadden D.R. et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabet. Care*. 2007; 30 (Suppl. 2): S251-60.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 7-й выпуск*. М.; 2015.
37. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakos E.M.-J., Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:1134-8.
38. Casey B.M., Duryea E.L., Abbassi-Ghanavati M., Tudela C.M., Shivvers S.A., McIntire D.D., Leveno K.J. Glyburide in women with mild gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet. and Gynecol.* 2015; 126(2): 303-9.

## REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endocrinology. [Endokrinologiya]*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
2. Dzugkoyev S.G., Tedtoyeva A.I., Dzugkoyeva F.S., Mozhayeva I.V., Margiyeva O.I. Pregnancy and diabetes. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (elektronnyy nauchnyy zhurnal)*. 2016; (4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24934> (date of the application:). (in Russian)
3. Arzhanova O.N., Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Kapustin R.V., Ruleva A.V. Obstetric and pathophysiological features of the course of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; XL (3): 44-8. (in Russian)
4. Kirwan J., Hauguel-De Mouzon S., Lecerq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002; 51 (7): 2207-13.
5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (Eds.). *National Guidelines on Endocrinology. [Natsional'noye rukovodstvo po endokrinologii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
6. Grigoryan O.R., Sheremet'yeva E.V., Andreyeva E.N., Dedov I.I. The effect of weight gain during pregnancy on the risk of developing gestational diabetes (a review of the literature). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2010; (4): 72-7. (in Russian)
7. Hedderston M., Gunderson E., Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet. and Gynecol.* 2010; 115 (3): 597-604.
8. Marshalov D.V., Salov I.A., Karavayev A.S. et al. Forecasting obstetric and perinatal complications in pregnant women with obesity. In: *Materials of the XI All-Russian Scientific Forum "Mother and Child" [Materialy XI Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i Ditya»]*. Moscow; 2010: 143-4. (in Russian)
9. Chernukha G.E. Obesity as a risk factor of reproductive system disorders in women. *Ginekologicheskaya endokrinologiya*. 2007; 6 (9): 84-6. (in Russian)
10. Coustan D.R., Carpenter M.W. The diagnosis of gestational diabetes. *Diabet. Care*. 1998; 21 (Suppl. 2): B5-8.
11. Kiselevich M.F., Kiselevich M.M., Kiselevich V.M. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with gestational diabetes. *Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy* (SibAK). 2015; (40): 12-8. (in Russian)
12. Krasnopol'skiy V.I., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Gestational diabetes: a new look at the old problem. *Akush. i gin.* 2010; (2): 3-6. (in Russian)
13. Fedorova M.V., Krasnopol'skiy V.I., Petrukhin V.A. *Diabetes Mellitus, Pregnancy and Diabetic Fetopathy. [Sakharnyy diabetes, beremennost' i diabeticheskaya fetopatiya]*. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russian)

14. Kostenko I.V., Rogozhina I.E., Sukhankina G.V., Ryzhkina S.A. Structure of development of risk factors, prevalence, diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011; 7 (2): 534-41. (in Russian)
15. Lindsay R. Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study. *Diabetes*. 2009; 58: 302-3.
16. Tsadok A., Friedlander Y., Paltiel O. et al. Obesity and blood pressure in 17 years old offspring of gestational diabetes mothers: lessons from the Jerusalem perinatal study (JPS). In: *Abstracts of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Diabetes and Pregnancy*. Sorrento; 2009: 20.
17. De Valk H., van Meerkerk G., Visser G. Physical and mental development during the first 9 years of life of children born to women with gestational diabetes mellitus. In: *Abstracts of the 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy*. Sorrento; 2009: 358.
18. Bo S., Menato G., Gallo M.L. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2004; 83(4): 33-40.
19. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes Mellitus: A Guide for Doctors*. [Sakharnyy diabet: Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow: Universum publishing; 2003. (in Russian)
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabet. Care*. 2000; 23 (Suppl. 1): 4-19.
21. Kjos S.L., Buchanan T.A., Greenspoon J.S. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1990; 163: 93.
22. Chen Y., Quick W., Yang W. Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. *Popul. Hlth Manag*. 2009; 12: 165-74.
23. De Cherni A.Kh., Loren N. *Obstetrics and Gynecology: Textbook*. V. 1: *Obstetrics*. [Akusherstvo i ginekologiya: Uchebnoye posobiye]. T. 1: *Akusherstvo*: Transl. from Engl. under the ed. A.N. Strizhakov. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (in Russian)
24. Borovkova E.I. Conducting pregnancy in patients with overweight and obesity. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2010; (2): 21-5. (in Russian)
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabet. Care*. 2012; 35 (Suppl. 1): S11-63.
26. Timokhina E.S., Saprina T.V., Vorozhtsova I.N. The effectiveness of diagnosis of gestational diabetes mellitus based on the study of glycosylated hemoglobin. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26 (4, is. 2): 77-81. (in Russian)
27. Hunger-Dathe W., Volk K., Braun A., Samann A. et al. Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet*. 2005; 113: 160-6.
28. Aldasouqi S.A., Solomon D.J., Bokhan S.A. et al. Glycohemoglobin A1c: a promising screening tool in gestational diabetes mellitus. *Int. J. Diabet. Dev. Ctries*. 2008; 28(4): 121-4.
29. Schwarz P.E., Towers G.W., Fischer S., Govindarajalu S., Schulze J., Bornstein S.R. et al. Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabet. Care*. 2006; 29(7): 1645-50.
30. Warodomwicht D., Shen J., Arnett D.K., Tsai M.Y., Kabagambe E.K., Peacock J.M. ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: The GOLDN Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(3): 510-7.
31. Schwarz P.E., Govindarajalu S., Towers W., Schwanebeck U., Fischer S., Vasseur F. et al. Haplotypes in the promoter region of the ADIPOQ gene are associated with increased diabetes risk in a German Caucasian population. *Horm. Metab. Res*. 2006; 38(7): 447-51.
32. Matyjaszek-Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Kowalczyk-Bołtuć J., Woźniak S., Paszkowski T. Postpartum adiponectin changes in women with gestational diabetes. *Ann. Agric. Environ. Med*. 2014; 21(4): 850-3.
33. Simmons D., Devlieger R., van Assche A., Jans G., Galjaard S., Corcoy R. et al. Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: The DALI Lifestyle Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016; 207: 73-9. <https://doi.org/10.2337/dc15-0360>
34. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian national consensus "Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postnatal observation". *Sakharnyy diabet*. 2012; (4): 4-10. (in Russian)
35. Metzger B.E., Buchanan T.A., Coustan D.R., de Leiva A., Dunger D.B., Hadden D.R. et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabet. Care*. 2007; 30 (Suppl. 2): S251-60.
36. Dedov I.I., Shestakova M.V. (Eds). *Algorithms for Specialized Medical Care for People with Diabetes: Clinical Recommendations*. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom: Klinicheskiye rekomendatsii]. 7th Issue. Moscow; 2015. (in Russian)
37. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakas E.M.-J., Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343:1134-8.
38. Casey B.M., Duryea E.L., Abbassi-Ghanavati M., Tudela C.M., Shivvers S.A., McIntire D.D., Leveno K.J. Glyburide in women with mild gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet. and Gynecol*. 2015; 126(2): 303-9.

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 31.03.2017

© ЮСУБОВА В.Р., 2017  
УДК 618.177.08:618.11-089

**Юсубова В.Р.**

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ ДРИЛЛИНГ ЯИЧНИКОВ: «ЗА» И «ПРОТИВ»

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для корреспонденции: Юсубова Валерия Рамизовна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [jusubova.valerija@rambler.ru](mailto:jusubova.valerija@rambler.ru)

*Лапароскопический дриллинг яичников в настоящее время считается безопасным и эффективным оперативным методом. Частота наступления беременности аналогична таковой при терапевтических методах индукции овуляции. При этом меньший риск синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности делает дриллинг более предпочтительным, чем терапия гонадотропинами. Несмотря на преимущества данного метода хирургического лечения, вопрос о возможных осложнениях все еще сохраняет свою актуальность.*

*Ключевые слова:* обзор; синдром поликистозных яичников; ановуляторное бесплодие; лапароскопический дриллинг яичников; каутеризация яичников; антимюллеров гормон.

*Для цитирования:* Юсубова В.Р. Лапароскопический дриллинг яичников — «за» и «против». *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 68—72. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-68-72>

**Yusubova V.R.**

## LAPAROSCOPIC DRILLING OF OVARIES: PRO AND CONTRA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Laparoscopic ovarian drilling is now considered to be a safe and effective surgical method. The frequency of the onset of pregnancy is similar to that of the therapeutic methods of ovulation induction. At the same time, a lower risk of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies makes drilling more preferable to gonadotropin therapy. Despite the advantages of this method of surgical treatment, the issue of possible complications still remains to be relevant.*

*Keywords:* review; polycystic ovary syndrome; anovulatory infertility; laparoscopic ovarian drilling; ovarian cauterization; antimullerian hormone.

**For citation:** Yusubova V.R. Laparoscopic drilling of ovaries: pro and contra. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 68—72. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-68-72>

**For correspondence:** Valeriya R. Yusubova, 6th year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [jusubova.valerija@rambler.ru](mailto:jusubova.valerija@rambler.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 07.04.2017

## Введение

Лидирующее место в структуре причин нарушения фертильности занимает эндокринное бесплодие, сопровождающееся нарушением процесса овуляции. Наиболее частой причиной ановуляторного бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) вследствие метаболических, гормональных расстройств и дисфункции яичников. В настоящее время частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет около 5—10% и в 94% случаев приводит к бесплодию. При этом частота СПКЯ в структуре бесплодия 8,5—12%, а среди женщин с эндокринным бесплодием достигает 30—40%, а по некоторым данным — 50—60% [1, 2].

Синдром поликистозных яичников — гетерогенное заболевание из категории эндокринно-метаболических расстройств, сопровождающееся олиго- и аменореей, ановуляцией, гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников. При СПКЯ нарушено развитие фолликулов, что обуславливает ановуляцию и низкое

качество ооцитов. При этом вызванное им бесплодие потенциально излечимо. В 2003 г. в Роттердаме Европейским обществом по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) приняты следующие критерии для постановки диагноза СПКЯ:

- 1) менструальная дисфункция с ановуляцией;
- 2) клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- 3) наличие поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования: наличие в яичнике 12 и более фолликулов диаметром 2—9 мм и/или увеличение овариального объема более 10 мл.

Диагноз СПКЯ правомочен после исключения иных сходных заболеваний при наличии любых двух критериев из трёх представленных выше [3, 4].

Несмотря на высокую частоту данного заболевания и многолетнюю историю его изучения, этиология и патогенез СПКЯ до сих пор остаются причинами множества дискуссий. На сегодняшний день существует

несколько теорий развития СПКЯ. Согласно яичниковой теории, первичная недостаточность ароматазной активности в клетках гранулёзы приводит к гиперандрогении и бесплодию. Однако у этой гипотезы есть недостаток: экспериментально было доказано наличие у пациенток с СПКЯ и у здоровых женщин адекватной ароматазной активности фолликулов диаметром более 8 мм [5].

В 1980 г. S.C. Yen предложил центральную теорию патогенеза СПКЯ, согласно которой в период адренархе под влиянием неизвестного субстрата чрезмерно повышается синтез андрогенов в сетчатой зоне надпочечников. При достижении критической массы тела увеличивается конверсия андрогенов в эстрогены, которые в свою очередь приводят к увеличению продукции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона и чрезмерной сенсibilизации гипофиза к нему. Это влечет за собой повышение синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ) и относительную недостаточность фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [5]. В последнее десятилетие обсуждается роль инсулинорезистентности в формировании СПКЯ. При наличии у пациентки инсулинорезистентности возникает компенсаторная гиперинсулинемия, инсулин в свою очередь стимулирует тека-клетки через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста - I (ИФР-I) наподобие ЛГ, вызывая повышение синтеза андрогенов. По данным экспериментальных исследований, инсулин способствует также активации зависимого от адренокортико-тропного гормона (АКТГ-зависимого) цитохрома P450 $\alpha$  в надпочечниках и повышению синтеза андрогенов в сетчатой зоне. Помимо прочего, гиперинсулинемия способствует снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что является причиной повышения свободного тестостерона в крови [5].

Основной целью лечения СПКЯ и связанного с ним бесплодия является восстановление овуляторных циклов [4—6]. Алгоритм восстановления фертильности заключается в последовательном выполнении следующих действий: диагностика формы бесплодия, коррекция массы тела и подготовка к беременности, индукция овуляции с постоянным мониторингом и введением триггеров овуляции [5]. В настоящее время препаратом первой линии для индукции овуляции у женщин с СПКЯ все еще остается селективный модулятор эстрогеновых рецепторов кломифена цитрат [4—6]. Однако у некоторых пациенток отмечается резистентность к кломифена цитрату: отсутствие овуляции в течение 3 циклов при приеме 150 мг кломифена цитрата или отсутствие зачатия в течение 6 циклов, несмотря на достижение овуляторных циклов [7, 8].

Для женщин, резистентных к данной терапии, возможно альтернативное лечение. Методами второй линии в зависимости от клинической картины и предпочтений женщины могут быть индукция овуляции гонадотропинами или оперативное лечение — лапароскопический дреллинг яичников (ЛДЯ) [4—6]. ЛДЯ в

настоящее время считается безопасным и эффективным хирургическим методом [7—10]. Частота наступления беременности и случаев живорождения сравнима с таковыми при терапии гонадотропинами, при этом меньший риск синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности делает дреллинг более предпочтительным, чем терапия гонадотропинами [5, 7, 8, 11—13].

### Механизм действия

После первого сообщения о проведенном лапароскопическом дреллинге яичников прошло уже почти 30 лет, однако вопрос о механизме действия данного оперативного вмешательства все еще остается предметом дискуссий.

Наиболее распространенной и вероятной версией является следующая теория. Деструкция фолликулов яичников и стромы вызывает уменьшение уровня сывороточных андрогенов и ингибинов, в результате чего происходит увеличение продукции ФСГ и вследствие этого восстановление овуляторной функции яичников [5, 7, 8, 13, 14]. Помимо этого, деструкция части фолликулярного аппарата приводит к уменьшению избыточной продукции антимюллерова гормона гранулезными клетками, что способствует нормальному становлению доминантного фолликула [5]. Есть мнение, что в результате оперативного вмешательства усиливается кровоснабжение яичника, что в свою очередь способствует повышению доставки гонадотропинов к тканям яичников. В ответ на воздействие тепловой энергии при ЛДЯ синтезируются местные факторы роста, в том числе ИФР-1, в дальнейшем способные усиливать действие ФСГ на фолликулогенез [7, 8, 13, 14].

### Показания

Основным показанием для оперативного лечения бесплодия при СПКЯ является резистентность к терапии 1-й линии — к кломифена цитрату. Однако хирургическое лечение следует проводить только тщательно отобранной группе пациенток: женщинам с высоким уровнем ЛГ, нормальным индексом массы тела, а также женщинам, нуждающимся в диагностической лапароскопии для оценки полости таза [4—6, 8, 13, 15]. Несмотря на свои преимущества, ЛДЯ по своей эффективности не превосходит другие методы лечения [11]. В одном из систематических обзоров при сравнении частоты наступления беременности после хирургического лечения и лечения альтернативными методами не было найдено убедительного доказательства значимой разницы — 39,7% против 40,5% соответственно [11]. По данным другого исследования, частота наступления беременности после лапароскопического дреллинга оказалась несколько ниже, чем в результате лечения человеческим менопаузальным гонадотропином: 60 и 69,8% соответственно [12]. Однако в группе женщин, которым проводилось хирургическое лечение, риск развития многоплодной беременности был ниже —

4,8 и 16,7% соответственно [12]. В этой же группе получены неудовлетворительные данные в отношении числа детей, рожденных живыми: 62,9% по сравнению с 81,4% в группе, получавшей чМГ [12].

Необходимо отметить, что лапароскопический дреллинг не применяется с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении [4, 6].

### Хирургическая техника

Различают следующие методы лапароскопического дреллинга яичников.

1. Диатермокаутеризация — термокоагуляция яичников при помощи нагреваемого электрическим током манипулятора. Выполняется до 15 насечек, электрод погружается перпендикулярно ткани яичника на 7—10 мм.
2. Электрокаутеризация принципиально не отличается от диатермокаутеризации. Монополярным электродом выполняют 4—20 отверстий глубиной 3—15 мм. Использование биполярного манипулятора имеет недостаток — обугливание тканей из-за высокого температурного режима. Каутеризация (drilling) проводится монополярным или биполярным электродом или диатермокаутером [5].
3. Лазерная вапоризация. Суть операции такая же, как при каутеризации. Вапоризация — испарение ткани под воздействием лазера.

В настоящее время все еще не разработаны четкие стандарты для лапароскопического дреллинга яичников. Применение лазера или диатермокаутера показывает сравнимые результаты [11]. Электрокаутеризация с использованием изолированного монополярного электрода считается наиболее распространенным методом, хотя некоторые авторы сообщают о сходных результатах при применении биполярных электродов [8]. Количество проколов подбирается эмпирическим путем в зависимости от размера яичников. Большинство хирургов используют «правило четырех», выполняя по 4 прокола в каждом яичнике с экспозицией в 4 с по 40 Вт. Самая низкая рекомендуемая доза — 640 Дж для каждого яичника [8].

### Прогностические маркеры

В среднем 20—30% женщин с СПКЯ и бесплодием не получают ожидаемого эффекта от ЛДЯ [8]. Причинами могут быть неадекватная деструкция тканей яичников или врожденная резистентность яичников.

Для получения благоприятных исходов каутеризации яичников необходимо учитывать факторы и показатели, способные спрогнозировать эффективность данного метода лечения, в том числе предоперационную концентрацию ЛГ и длительность бесплодия. В последнее время также обсуждается польза определения АМГ в качестве предиктора результатов лапароскопического дреллинга яичников [16]. S.A. Amer

и соавт. в своем исследовании показали, что у овулировавших после лапароскопического дреллинга женщин предоперационный уровень АМГ был ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,032$ ). Исследователи установили предполагаемый предоперационный пороговый уровень АМГ 7,7 нг/мл, который предвещал неэффективность данной операции (чувствительность 78%, специфичность 76%) [16]. Недостатком этого исследования является маленькая выборка исследуемых и факт использования лапароскопического дреллинга в качестве первой линии индукции овуляции. Влияние метаболического синдрома на исходы ЛДЯ остается спорным.

### Клинические исходы ЛДЯ

Считается, что наиболее благоприятные исходы ЛДЯ достигаются в результате проведения 4 проколов в каждом яичнике с использованием энергии в 30 Вт в течение 5 с на каждый прокол (600 Дж на каждый яичник) — 67% спонтанных овуляций и зачатий [8]. Уменьшение дозы тепловой энергии и количества проколов снижает шансы наступления спонтанной овуляции и зачатия, в то время как увеличение дозы тепловой энергии более 1000 Дж на яичник или числа проколов более 7 вызывает обширную деструкцию тканей без какого либо улучшения исходов [8].

Резистентность к ЛДЯ определяется, если в течение 6—8 нед после операции отсутствует овуляция или в течение 12 мес не наступает беременность, несмотря на регулярные овуляторные циклы [4—8].

### Осложнения

Одним из главных недостатков ЛДЯ является образование спаек в полости таза, возникающих за счет кровотечения на поверхности яичников или раннего контакта яичников и кишечника после каутеризации [8]. Большинство исследований указывает на возникновение умеренного количества спаек, не влияющих на частоту наступления беременности.

F. Mercogio и соавт. в своем исследовании проанализировали зависимость частоты возникновения постоперационных спаек и их тяжести от количества проколов, сделанных в яичнике [14]. В исследовании приняли участие 90 женщин, пациенткам 1-й группы выполнено 6 проколов на левом яичнике и 12 — на правом, 2-й группы — 6 проколов на правом яичнике и 12 — на левом. Спустя 4—9 нед пациенткам обеих групп проведена повторная диагностическая лапароскопия. В данном исследовании учитывались только спайки с вовлечением яичников. У 60% женщин сформировались постоперационные спайки. Среди случаев со спаечным процессом у 53,7% пациенток спайки были двусторонними; 38 правых яичников и 45 левых оказались вовлечены в спаечный процесс. С правой стороны спайки сформировались в 19 случаях как в результате 6 проколов, так и 12, с левой стороны — в 22 случаях после 6 проколов и в 23 случаях после 12 проколов. Таким образом, в данном исследовании получен неожиданный результат — зависи-

мости развития спаечного процесса и его тяжести от количества проколов выявлено не было, что противоречит распространенной аксиоме: чем больше повреждение на поверхности яичников, тем выше вероятность развития околяичниковых спаек. Однако спаечный процесс чаще развивался с левой стороны, чем с правой [14].

Еще одним осложнением может стать преждевременная недостаточность яичников, особенно если во время операции нарушается кровоснабжение яичников или производится слишком большое количество отверстий, что приводит к обширному повреждению тканей яичника, в том числе фолликулярного пула. Помимо этого, обширная деструкция тканей может спровоцировать продукцию антиовариальных антител. Следует отметить единичный случай атрофии яичника вследствие воздействия высокой дозы тепловой энергии: было произведено по 8 отверстий под воздействием энергии 400 Вт по 5 с [8].

Данные осложнения часто являются результатом неадекватного воздействия на ткань яичников. При правильном выполнении данной методики овариальный резерв практически не подвергается риску.

#### **Влияние лапароскопического дреллинга яичников на последующие исходы экстракорпорального оплодотворения**

По данным некоторых исследований, у женщин с ЛДЯ в анамнезе при проведении протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) отмечался сниженный риск развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелого течения [8, 13, 17]. Однако есть мнение, что лапароскопический дреллинг яичников в последующем при необходимости проведения ЭКО приводит к уменьшению количества изъятых ооцитов и жизнеспособных эмбрионов [17]. Возникает вопрос, каково влияние дреллинга яичников в анамнезе на частоту наступления беременности в исходах ЭКО? Исследование J. Cai и соавт. показало компрометирующие результаты относительно влияния лапароскопического дреллинга яичников на исходы ЭКО [17]. Исследуемую группу составили 245 женщин с диагнозом СПКЯ и бесплодием, из них 110 пациенток с лапароскопическим дреллингом яичников в анамнезе. Группа контроля — 990 женщин сопоставимого возраста. Согласно полученным результатам, в группе женщин с ЛДЯ в анамнезе было изъято меньшее количество ооцитов, также меньше было количество эмбрионов надлежащего качества и количество криоэмбрионов по сравнению с группой женщин с СПКЯ, но без ЛДЯ в анамнезе и с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Частота наступления беременности оказалась выше в группе без дреллинга в анамнезе — 64,6% против 49,1% [17].

#### **Заключение**

Суммируя данные изученной литературы, можно сделать вывод, что лапароскопический дреллинг яичников показал себя как эффективный метод индукции

овуляции у женщин с бесплодием и СПКЯ. Несмотря на возможные осложнения, на современном этапе хирургическое лечение можно назвать безопасным. Частота развития тяжелого спаечного процесса и преждевременной недостаточности яичников сводится к минимуму при правильной технике оперативного вмешательства. Однако существуют исследования, показывающие неблагоприятное влияние данного вида лечения на исходы ЭКО. Обсуждаются возможности предоперационного прогнозирования эффективности лапароскопического дреллинга яичников.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Антимюллеров гормон и синдром поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; LXII (6): 55-61.
2. Leison B., Regidor P.-A. Prospective randomized study on the influence of myoinositol in PCOS women undergoing IVF in the improvement of oocyte quality, fertilization rate, and embryo quality. *Intern. J. Endocrinol.* 2016; 2016: article ID 4378507. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4378507>
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group/ Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41-7.
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. and Steril.* 2008; 89: 505-22.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
6. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. (ред.). *Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации (Специальный выпуск к журналу «Проблемы репродукции» № 6/2015)*. М.: Медиа Сфера; 2016.
7. Amer S.A. Laparoscopic ovarian surgery for polycystic ovarian syndrome. In: Dunlop W., Ledger W.L. (Eds). *Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology*. 24th Ed. London: Royal Society of Medicine Press, Ltd.; 2009: 227-43.
8. Mitra S., Nayak P.K., Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6 (1): 40-8. DOI: 10.4103/0976-9668.149046
9. Агаджанян Э.С., Ищенко А.И., Соснова Е.А. Опыт применения гольмиевого лазера в лечении бесплодия. *Лазерная медицина*. 2016; 20 (2): 31-5.
10. Hameed N., Ali M.A. Laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome: treatment outcome. *J. Ayub Med. Coll. Abbotabad-Pakistan*. 2012; 24 (3-4): 90-2.
11. Farquhar C., Brown J., Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (6): CD001122.
12. De Frène V., Gerris J., Weyers S., Dhont M., Vansteelandt S., Annemans L., De Sutter P. Gonadotropin therapy versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients: a retrospective cost-effectiveness analysis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 80:164-9.
13. Lebbi I., Temime R.B., Fadhlou A., Feki A. Ovarian drilling in PCOS: Is it really useful? *Front. in Surg.* 2015; 2: Article 30. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00030>
14. Mercorio F., Mercorio A., Di Spiezio Sardo A., Barba G.V., Pellicano M., Nappi C. Evaluation of ovarian adhesion formation after

laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil. and Steril.* 2008; 89 (5): 1229-33. [Pubmed]

15. Hueb C.K., Dias J.A. Junior, Abrao M.S., Filho E.K. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61(6): 530-5.
16. Amer S.A., Li T.C., Ledger W.L. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (11): 2760-6.
17. Cai J., Liu L., Sun L., Sha A., Jiang X., Ren J. Effects of previous ovarian drilling on cumulative ongoing pregnancy rates among patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2016; 134(3): 272-7.

#### REFERENCES

1. Nikolayenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Antimüller's hormone and syndrome polycystic ovaries. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2013; LXII (6): 55-61. (in Russian)
2. Leison B., Regidor P.-A. Prospective randomized study on the influence of myoinositol in PCOS women undergoing IVF in the improvement of oocyte quality, fertilization rate, and embryo quality. *Intern. J. Endocrinol.* 2016; 2016: article ID 4378507, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4378507>
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group/ Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41-7.
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. and Steril.* 2008; 89: 505-22.
5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Polycystic ovary syndrome: A guide for doctors. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007. (in Russian)
6. Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S. (Eds). *Obstetrics and gynecology: Clinical recommendations (Special Issue to the Journal «Problems of reproduction» № 6/2015). [Akusherstvo i ginekologiya: Klinicheskiye rekomendatsii] (Spetsvyypusk k zhurnal «Problemy reproduktivii» № 6/2015)*. Moscow: Media Sfera; 2016. (in Russian)
7. Amer S.A. Laparoscopic ovarian surgery for polycystic ovarian syndrome. In: Dunlop W., Ledger W.L. (Eds). *Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology*. 24th Ed. London: Royal Society of Medicine Press Ltd.; 2009: 227-43.
8. Mitra S., Nayak P.K., Agrawai S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6 (1): 40-8. DOI: 10.4103/0976-9668.149046
9. Agadzhanyan E.S., Ishchenko A.I., Sosnova E.A. Experience of holmium laser application in the treatment of infertility. *Lazernaya meditsina.* 2016; 20 (2): 31-5. (in Russian)
10. Hameed N., Ali M.A. Laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome: treatment outcome. *J. Ayub Med. Coll. Abbotabad-Pakistan.* 2012; 24 (3-4): 90-2.
11. Farquhar C., Brown J., Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (6): CD001122.
12. De Frène V., Gerris J., Weyers S., Dhont M., Vansteelandt S., Annemans L., De Sutter P. Gonadotropin therapy versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients: a retrospective cost-effectiveness analysis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015; 80:164-9.
13. Lebbi I., Temime R.B., Fadhlou A., Feki A. Ovarian drilling in PCOS: Is it really useful? *Front. in Surg.* 2015; 2: Article 30. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00030>
14. Mercorio F., Mercorio A., Di Spiezio Sardo A., Barba G.V., Pellicano M., Nappi C. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil. and Steril.* 2008; 89 (5): 1229-33. [Pubmed]
15. Hueb C.K., Dias J.A. Jun., Abrao M.S., Filho E.K. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61(6): 530-5.
16. Amer S.A., Li T.C., Ledger W.L. The value of measuring anti-Mullerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (11): 2760-6.
17. Cai J., Liu L., Sun L., Sha A., Jiang X., Ren J. Effects of previous ovarian drilling on cumulative ongoing pregnancy rates among patients with polycystic ovarian syndrome undergoing in vitro fertilization. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2016; 134(3): 272-7.

Поступила 21.03.2017  
Принята к печати 07.04.2017



© КЛЮКИНА Л.А., 2017

УДК 615.357.03:618.177-021.6:616.441-002

**Клюкина Л.А.**

## ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, 119991

Для корреспонденции: Клюкина Лидия Александровна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

*В настоящее время проблема гормональной контрацепции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом достаточно актуальна и малоизучена. Существует очень небольшое количество работ, посвященных изучению эффективности и приемлемости гормональных контрацептивов у данной группы женщин. В настоящем обзоре литературы рассматриваются особенности репродуктивного здоровья женщин с аутоиммунным тиреоидитом и проводится оценка влияния гормональных контрацептивов на течение основного заболевания и параметры иммунной системы у пациенток репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом.*

*Ключевые слова:* аутоиммунный тиреоидит; гормональные контрацептивы; репродуктивное здоровье.

*Для цитирования:* Клюкина Л.А. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2017; 4(2): 73—76.  
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-73-76>

**Klyukina L.A.**

## HORMONAL CONTRACEPTION IN AUTOIMMUNITY THYROIDITIS FEMALE PATIENTS OF THE REPRODUCTIVE AGE

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*At present, the problem of hormonal contraception in women with autoimmune thyroiditis is quite relevant and poorly understood. There is a few works devoted to the study of the effectiveness and acceptability of hormonal contraceptives in this group of women. This review considers characteristics of the reproductive health of autoimmune thyroiditis female patients and assesses the effect of hormonal contraceptives on the course of the underlying disease and the indices of the immune system in autoimmune thyroiditis female patients of the reproductive age.*

*Keywords:* autoimmune thyroiditis; hormonal contraceptives; reproductive health.

*For citation:* Klyukina L.A. Hormonal contraception in autoimmunity thyroiditis female patients of the reproductive age. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 73—76. (In Russ.).  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-73-76>

For correspondence: Lidiya A. Klyukina, 6th year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 07.04.2017

Проблема влияния эстрагенитальной патологии, в том числе и аутоиммунной, на фертильное здоровье женщин в настоящее время вызывает большой интерес и активно изучается. В соответствии с литературными данными одним из наиболее часто диагностируемых аутоиммунных заболеваний у женщин фертильного возраста является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого составляет порядка 5—26% [1].

Обзор литературных данных показывает, что изменения репродуктивной функции женщин при аутоиммунном тиреоидите изучены недостаточно. Мало изучен также вопрос о том, как именно гормональная контрацепция (ГК) влияет на клиническое течение АИТ, в том числе на иммунологические показатели, а значит, не определен оптимальный метод гормональной контрацепции у этой группы женщин. По данным

литературы, мнения авторов в отношении этой проблемы противоречивы: D.A. Chistiakov в своем сообщении указывает на неблагоприятное действие гормональной контрацепции на гуморальный иммунитет; есть сообщения с указанием на то, что под влиянием эстрогенов происходит увеличение уровня антител к тиреопероксидазе [2]; в одной из работ показано, что уровень антитиреоидных аутоантител не изменяется под воздействием гормональных контрацептивов [3]; также ряд исследователей предполагают, что гормональная контрацепция вызывает иммуносупрессивный эффект и, следовательно, неблагоприятного влияния на уровень аутоантител к щитовидной железе (ЩЖ) не оказывает [4]. Таким образом, вопрос о способе гормональной контрацепции, применение которого стало бы не только высокоэффективным и оптимальным, но и не было сопряжено с риском неблагоприятного влияния в

отношении аутоиммунного тиреоидита у фертильных женщин, в настоящее время требует пристального и детального изучения.

Аутоиммунный тиреоидит является Т-клеточно-опосредованным аутоиммунным заболеванием, поэтому исследование особенностей лимфоцитарного звена иммунной системы при АИТ также вызывает большой интерес. В зарубежной литературе указано, что у пациенток с АИТ уровни Т-киллеров, естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов повышены, а соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров снижено. Уровни Т-хелперов, Т-супрессоров, естественных киллерных клеток, В-клеток практически такие же, как и у здоровых женщин [4]. По мнению отечественных авторов, у женщин с АИТ отмечаются высокий уровень Т-хелперов, низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов, высокий уровень Т-киллеров и относительно нормальные значения NK- и В-клеток [5]. Также существуют данные исследований, в которых достоверных различий между указанными выше показателями у женщин с АИТ и с его отсутствием выявлено не было, их средние значения были в пределах нормы [4].

Хронический аутоиммунный тиреоидит относится к группе органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунологической толерантности к антигенам ЩЖ, что приводит к её аутоиммунному разрушению [6]. В исходе аутоиммунного тиреоидита развивается первичный гипотиреоз, который у женщин репродуктивного возраста встречается в 2% случаев [7]. Основу патогенеза клинических проявлений гипотиреоза составляет нарушение энергетического обмена вследствие недостатка тиреоидных гормонов, что приводит к снижению основного обмена [8]. Далее в результате метаболических изменений возникают нарушения функционирования различных органов и систем, в том числе развиваются клинические проявления дисфункции репродуктивной системы [9]. Наличие гипотиреоза обуславливает развитие вторичной гиперпролактинемии, галактореи и различных нарушений менструального цикла. Данные дисфункции обусловлены прежде всего гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона и его стимулирующим эффектом на продукцию тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина [7]. Длительное существование гипотиреоза в некомпенсируемом состоянии приведет к длительной стимуляции аденогипофиза и развитию вторичной аденомы гипофиза, но при компенсации гипотиреоза произойдет ее обратное развитие [10].

Важно помнить, что гипотиреоз, который длительное время существует в некомпенсируемом состоянии, приводит к овуляторной дисфункции и развитию бесплодия. По данным зарубежной литературы, гипотиреоз выявляется у 2—34% женщин, страдающих бесплодием [7]. М. Arojoki и соавт. (2000 г.) в своем исследовании обнаружили, что из 299 бесплодных женщин гипотиреоз встречался у 4% (в том числе манифестный

у 3,3%), причем у 6,3% он сочетался с овуляторной дисфункцией, у 4,8% — с идиопатическим бесплодием, и у 2,6% — с трубно-перитонеальным бесплодием, но достоверных различий между группами выявлено не было [11].

В настоящее время гормональные контрацептивы принимают более 70 млн женщин во всем мире [12], и их количество ежедневно растет. Женщины с АИТ также не являются исключением, но для них прием препаратов должен быть безопасным прежде всего в отношении основного заболевания.

Приём комбинированных оральных контрацептивов и гестагенных препаратов в течение 12 мес достоверно приводит к уменьшению размеров щитовидной железы [1, 13].

Мнения разных авторов в отношении влияния ГК на лимфоцитарное звено иммунной системы неоднозначны. В организме женщины эстроген и прогестерон подавляют активность Т-хелперов I типа (клеточный иммунитет) и усиливают активность Т-хелперов II типа (гуморальный иммунитет) [13]. В работе E.J. Gitlay (2000 г.) показано, что существенных изменений количества Т-хелперов и Т-супрессоров при приеме ГК не происходило. Данные I. Auerbach и соавт. (2002 г.) свидетельствуют, что прием низкодозированных гормональных контрацептивов приводит к увеличению показателей Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. В исследованиях отечественных авторов при приеме в течение 12 мес низкодозированных гормональных контрацептивов значимых изменений в показателях лимфоцитарного звена иммунной системы выявлено не было [4]. Однако применение гестагенных препаратов сопровождалось понижением уровня NK-клеток, что свидетельствует об иммуносупрессивном эффекте, а следовательно, позитивном влиянии гестагенов на течение АИТ [4].

Вопрос о характере изменения функциональной активности щитовидной железы при приёме гормональных контрацептивов активно изучается. Имеются данные, что образование тироксинсвязывающего глобулина в печени увеличивается под действием эстрогенов, это приводит к снижению уровня свободного тироксина (Т4св.). Однако в работе I. Duijkerset и соавт. (2004 г.) показано, что значимых изменений уровня Т4св. при приеме гормональных контрацептивов не происходит [14]. Согласно данным R.A. Fayer-Hosken и соавт., чувствительность к ТТГ тиреоцитов увеличивается под действием эстрогенов, а значит, если продукция эстрогенов повышена, можно предположить повышение функции ЩЖ [1]. Однако O.M. Моисеева и Д.А. Алиева считают, что отрицательной динамики уровней ТТГ и Т4св. при приеме ГК не происходит [цит. по: 4]. По данным отечественных авторов, отрицательное влияние ГК на уровни ТТГ и Т4св. отсутствует, а следовательно, в отношении функциональной активности щитовидной железы их применение безопасно, причем достоверно значимых изменений гормональных показателей ЩЖ

при приеме низкодозированных и микродозированных гормональных контрацептивов обнаружено не было [1, 4, 14]. Применение гестагенных препаратов также не сопровождалось изменением уровней гормонов щитовидной железы [4].

Одним из основных диагностических признаков АИТ является наличие аутоантител к клеткам ЩЖ, а именно: антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). Как известно, повышение уровня АТ-ТПО в связи с их цитотоксическими свойствами является показателем аутоиммунного воспаления ЩЖ. АТ-ТГ такими свойствами не обладают, но они способны гидролизировать молекулы тиреоглобулина (ТГ) на мелкие фрагменты, которые могут быть устойчивыми к воздействию ТПО. Поэтому на поздних стадиях АИТ выявляется уменьшение продукции ТГ. Важно отметить, что в настоящее время описаны единичные исследования о том, что действие эстрогенов увеличивает синтез АТ-ТПО. В исследовании А.Н. Акопян и соавт. показано, что прием гестагена дезогестрела сопровождается понижением уровня АТ-ТПО у пациенток с АИТ [13]. Однако, по данным I. Bulow Pedersen и соавт. (2006 г.), прием ГК снижает аутоагрессию и не сопровождается изменениями показателей антител к щитовидной железе [3]. Согласно данным отечественных исследований, прием микродозированных и низкодозированных гормональных препаратов в течение 12 мес приводит к достоверно значимому снижению в крови уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО [1, 4, 14]. Однако в результате приема гестагенных препаратов в течение 12 мес было выявлено снижение только АТ-ТПО [4, 13]. Таким образом, уменьшение синтеза аутоантител при приеме гормональных контрацептивов свидетельствует об их иммуносупрессивном действии и уменьшении аутоагрессии клеточного иммунитета к ткани щитовидной железы.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема приемлемости гормональных контрацептивов у пациенток с АИТ изучается достаточно активно. Анализ существующих литературных данных свидетельствует о том, что приём гормональных контрацептивов, как комбинированных оральных контрацептивов, так и гестагенных препаратов, на функцию щитовидной железы не влияет и безопасен у пациенток с АИТ. Важным аспектом является и отсутствие отрицательного действия на объём щитовидной железы при приеме данных препаратов. Выявленное снижение продукции аутоантител к ткани щитовидной железы позволяет предположить наличие иммуносупрессивного действия гормональных контрацептивов, а следовательно, снижение аутоагрессии иммунитета к ткани щитовидной железы, что является важным аспектом для назначения гормональных контрацептивов пациенткам репродуктивного возраста, страдающим аутоиммунным тиреоидитом.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пологойко Г.П. Гормональная контрацепция у женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; (5): 45-51.
2. Strieder T.G.A., Prummel M.F., Tijssen J.G.P., Endert E., Wilmar M. et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 396-401.
3. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (1): 39-45.
4. Мгерян А. Н. *Гормональная контрацепция у женщин с аутоиммунным тиреоидитом: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2010.
5. Сухих Г.Т., Межевитинова Е.А., Акопян А.Н., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита и дефицит магния у женщин репродуктивного возраста на фоне гормональной контрацепции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007; (5): 97-101.
6. Лукьянчиков В.С. Хронический аутоиммунный тиреоидит как предиктор и предшественник метаплазии. *Клин. мед.* 2013; (11): 63-7.
7. Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; (8): 26-31.
8. Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Гипотиреоз и беременность. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2013; (2): 97-101.
9. Барроу Дж.Н. Щитовидная железа и репродукция. В кн.: Барроу Дж.Н. *Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ.* М.: Медицина; 1998; т. 1: 587-612.
10. Фадеев В.В. Гипотиреоз и репродуктивная функция женщины. *Врач.* 2003; (6): 29-31.
11. Arojoki M. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol. Endocrinol.* 2000; 14 (2): 127-31.
12. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Киселева И.А., Хашенко Е.П. Гормональная контрацепция как тренд современного образа жизни. *Medica Mentе. Лечим с умом.* 2015; (1): 38-40.
13. Пологойко Г.П., Ярмолинская М.И., Лекарева Т.М. Гормональная контрацепция гестагеном дезогестрелом у женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; (6): 40-6.
14. Маркин И.О., Соколова Т.М., Макаров Т.Ю., Усова А.В., Дубкова Е.А. Влияние гормональной контрацепции на течение аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста. *Медицина и образование в Сибири.* 2015; (3): 56.

## REFERENCES

1. Pologoyko G.P. Hormonal contraception in women with diffuse non-toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2013; (5): 45-51. (in Russian)
2. Strieder T.G.A., Prummel M.F., Tijssen J.G.P., Endert E., Wilmar M. et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 396-401.
3. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (1): 39-45.
4. Mgeryan A.N. *Hormonal Contraception in Women with Autoimmune Thyroiditis: Diss. Moscow;* 2010. (in Russian)
5. Sukhikh G.T., Mezhevitinova E.A., Akopyan A.N., Kretchetova L.V., Ziganshina M.M. Immunological aspects of autoimmune thyroiditis and magnesium deficiency in women of reproductive age

- on the background of hormonal contraception. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; (5): 97-101. (in Russian)
6. Luk'yanchikov V.S. Chronic autoimmune thyroiditis as a predictor and precursor of metaplasia. *Klin. med.* 2013; (11): 63-7. (in Russian)
  7. Mikhaylova S.V., Zykova T.A. Autoimmune thyroid diseases and reproductive disorders in women. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (8): 26-31. (in Russian)
  8. Titova L.Yu., Aristarkhov V.G., Puzin D.A. Hypothyroidism and pregnancy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2013; (2): 97-101. (in Russian)
  9. Barrou J.N. Thyroid and reproduction. In: Barrou J.N. *Reproductive endocrinology [Reproduktivnaya endokrinologiya]*: Transl. from Engl. Moscow: Meditsina; 1998; Vol. 1: 587-612. (in Russian)
  10. Fadeyev V.V. Hypothyroidism and reproductive function of a woman. *Vrach*. 2003; (6): 29-31. (in Russian)
  11. Arojoki M. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol. Endocrinol.* 2000; 14 (2): 127-31.
  12. Buralkina N.A., Batyrova Z.K., Kiseleva I.A., Khashchenko E.P. Hormonal contraception as a trend of modern way of life. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2015; (1): 38-40. (in Russian)
  13. Pologoyko G.P., Yarmolinskaya M.I., Lekareva T.M. Hormonal contraception with gestagene desogestrel in women with diffuse non-toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013; (6): 40-6. (in Russian)
  14. Markin I.O., Sokolova T.M., Makarov T.Yu., Usova A.V., Dubkova E.A. Influence of hormonal contraception on the course of autoimmune thyroiditis in women of reproductive age. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*. 2015; (3): 56. (in Russian)

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 07.04.2017

Есина М.М.

## СИСТЕМА РЕПРОДУКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Есина Маргарита Михайловна, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
e-mail: [margo\\_esina@mail.ru](mailto:margo_esina@mail.ru)

*Гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий, имеющих тесную связь с репродуктивной системой. При гипофункции щитовидной железы возникают различные нарушения в системе репродукции: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие. Поэтому исследование функции щитовидной железы необходимо проводить в качестве скрининга у женщин, планирующих беременность, а также при лечении бесплодия. При выявлении гипотиреоза необходима заместительная терапия L-тироксином.*

*Ключевые слова:* обзор; гипотиреоз; система репродукции; щитовидная железа; бесплодие; невынашивание.

*Для цитирования:* Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 77—83. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83>

Esina M.M.

### SYSTEM OF REPRODUCTION IN HYPOTHYREOSIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Hypothyreosis is one of the most common endocrine pathologies closely related with the reproductive system. In female patients with hypofunction of the thyroid gland, various disorders occur in the reproductive system: menstrual cycle deteriorations, miscarriage, infertility. Therefore, the study of thyroid function should be carried out as a screening in women planning pregnancy, as well as in infertile couples in the treatment of the infertility. When hypothyreosis is detected, L-thyroxine replacement therapy is necessary.*

*Keywords:* review; hypothyreosis; reproduction system; thyroid gland; infertility; miscarriage.

*For citation:* Esina M.M. System of reproduction in hypothyreosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 77—83. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83>

For correspondence: Margarita M. Esina, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [margo\\_esina@mail.ru](mailto:margo_esina@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 07.04.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 30% населения мира имеет риск развития йододефицитных заболеваний, в том числе 500 млн людей, проживающих в регионах с тяжёлым йодным дефицитом и высокой распространённостью эндемического зоба. Около 20 млн человек имеют умственную отсталость из-за дефицита йода [1]. Около 20% населения живет в йодэндемичных регионах, где не проводится достаточная йодная профилактика (к ним относятся и Россия). Среднее потребление йода в России составляет 40—80 мкг/день при рекомендуемой дозе 150 мкг, т. е. в 2—3 раза ниже физиологических потребностей. Рекомендуемая потребность в йоде при беременности составляет 200 мкг/день (ВОЗ) [2].

Частота бесплодных браков составляет 10—15% (данные ВОЗ) и не имеет тенденции к снижению [1, 3]. Бесплодие продолжает оставаться важной демографической, социальной и психологической проблемой. По разным источникам, распространённость нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у женщин, страда-

ющих бесплодием, колеблется в интервале 2,48—38,3% [1, 3]. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%. Частота гипотиреоза в популяции репродуктивного возраста колеблется в пределах 2—4%. Общая распространённость манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2—2%, субклинического — 7—10% среди женщин и 2—3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста распространённость всех форм гипотиреоза достигает 12% и более [1, 3].

Распространённость гипотиреоза среди беременных составляет 2% [4].

Репродуктивная система женщины состоит из взаимосвязанных структурных элементов: гипоталамуса, гипофиза, яичников, других органов-мишеней, обеспечивающих реализацию генеративной функции, в том числе щитовидной железы.

Главная функция щитовидной железы — обеспечение организма тиреоидными гормонами: трийодтиронином (Т3) и тироксином, или тетраiodтиронином (Т4).

Функция щитовидной железы находится в тесной взаимосвязи с системой гипоталамус—гипофиз—яичники благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции [1, 3]. Таковыми механизмами являются надгипоталамические структуры, действующие посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, и гипоталамус, влияющий на нижележащие звенья системы эндокринной нейрорегуляции посредством рилизинг-гормонов. Половая и тиреоидная системы регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза: фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ), пролактином (ПРЛ) и тиреотропным гормоном (ТТГ). Передняя доля гипофиза находится под контролем таламо-гипоталамо-корковой системы. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует образование не только ТТГ, но и пролактина. Поэтому нарушение баланса в гипофизарно-тиреоидной системе приводит к изменению синтеза пролактина и гонадотропинов [1, 3, 5].

Контроль деятельности щитовидной железы, синтеза и секреции Т3 и Т4 осуществляется с помощью ТТГ и ауторегуляции. ТТГ — гликопротеидный гормон, состоящий из 2 субъединиц: альфа и бета. ТТГ синтезируется в базофильных клетках аденогипофиза [1, 3, 5]. Синтез ТТГ регулируется ТРГ и по принципу обратной отрицательной связи уровнем гормонов щитовидной железы (свободными Т3 и Т4) [1, 3, 5]. Последний вариант регуляции происходит за счет эффектов Т3 на специфические ядерные рецепторы в тиреотрофах [1, 3]. Уровень тиреоидных гормонов влияет и на гипоталамическую продукцию ТРГ [1, 3, 5].

ТРГ стимулирует образование ТТГ в гипоталамусе, а тот в свою очередь стимулирует образование тиреоидных гормонов. При достижении тироцитов ТТГ взаимодействует с рецепторами клеточной мембраны. Взаимодействие ТТГ с мембранным рецептором приводит к активации аденилатциклазного каскада, в результате которого индуцируются функции тироцита, такие как захват молекул йода, синтез тиреоглобулина и высвобождение Т3 и Т4 [1, 6].

ЛГ, ФСГ и ТТГ являются сложными гликопротеидами, состоящие из альфа- и бета-субъединиц. Структура альфа-субъединицы одинакова у всех гормонов, а бета-субъединица специфична для каждого гормона. Бета-субъединица определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую или тиреотропную активность, однако только после соединения с альфа-субъединицей. Структурное сходство гормонов может свидетельствовать о наличии их общего предшественника в процессе эволюции [1, 4—6].

На тесную взаимосвязь щитовидной железы и репродуктивной системы указывает и возникновение тиреоидной патологии после родов, частота которой, по данным J. Nikolai и соавт., составляет 11,3%. Так, кастрация приводит к значительному снижению секреции тироксина, а заместительная терапия эстрогенами способствует ее нормализации [4].

Тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) влияют на интенсивность обмена веществ и энергии, они усиливают поглощение кислорода клетками и тканями, стимулируют распад гликогена, тормозят его синтез, влияют на жировой обмен. Особенно важно влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Увеличивая чувствительность рецепторов сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, тиреоидные гормоны учащают ритм сердечных сокращений и способствуют повышению артериального давления. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования центральной нервной системы, их дефицит в антенатальный период приводит к развитию кретинизма.

Тироксин стимулирует обмен веществ, ускоряет биохимические реакции, оказывает влияние на все органы, поддерживает нормальный тонус нервной системы. Гормон тироксин оказывает влияние на активность адреналина и холинэстеразы, на водный обмен, регулируя реабсорбцию жидкости в почечных канальцах, влияет на клеточную проницаемость, белковый, жировой и углеводный обмен, на уровень окислительных процессов в организме, основной обмен, гемопоэз [7, 8].

Патология щитовидной железы может вызвать такие нарушения в репродуктивной системе, как преждевременное или позднее половое созревание, аменорея, ановуляция, бесплодие, галакторея вследствие гиперпролактинемии, невынашивание беременности. Любое длительное нарушение функции щитовидной железы влияет на деятельность репродуктивной системы вплоть до прекращения выполнения последней генеративной функции [1, 7]. При первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла выявлены у 33—80% больных [4]. Существует мнение, что первичный гипотиреоз сопровождается нарушениями менструального цикла по типу гипоменструального синдрома или аменореи. Однако ряд исследователей указывают на первичный гипотиреоз как одну из наиболее частых причин полименореи [4].

Эстрогены оказывают на щитовидную железу стимулирующее действие путем повышения тропности тиреотрофов гипофиза к тиролиберину [1, 7]. При гипотиреозе, наоборот, происходит снижение чувствительности тиреотрофов, что может привести к вторичному гипотиреозу у женщин с недостатком эстрогенов, например, при естественной и хирургической менопаузе, синдроме истощенных яичников, синдроме резистентных яичников [1].

Некоторые экспериментальные работы свидетельствуют о наличии в яичнике рецепторов к ТТГ и Т3, что подтверждает возможность прямого влияния тиреоидных нарушений на стероидо- и оогенез [1].

Патология щитовидной железы — самое распространенное эндокринное заболевание. У женщин оно встречается в 10—17 раз чаще, чем у мужчин. Особенностью течения заболеваний щитовидной железы у женщин являются манифестация в молодом возрасте,

тяжелое течение, развитие осложнений в отсутствие лечения [1]. Наиболее тяжелые йоддефицитные заболевания связаны с нарушением репродуктивной функции, а также развиваются перинатально: эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности, вторичная гиперпролактинемия [1].

Гипотиреоз — симптомокомплекс, возникающий при значительном ограничении поступления в организм тиреоидных гормонов щитовидной железы [2]. Синдром гипотиреоза был впервые описан в 1873 г. В. Галлом [цит. по: 7].

### Классификация и этиология гипотиреоза

В основе гипотиреоза может лежать множество причин. Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз.

При первичной форме процесс, приводящий к развитию гипотиреоза, локализуется непосредственно в щитовидной железе (врожденный дефект развития щитовидной железы, уменьшение объема ее функционирующей ткани после операции/воспаления, разрушения радиоактивным йодом или опухолью и т. д.). На долю первичного гипотиреоза приходится подавляющее большинство случаев данного синдрома.

Если снижение функции ЩЖ происходит из-за нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона или тиреотропин-рилизинг-гормона, то речь идет о вторичном и третичном гипотиреозе гипофизарного или гипоталамического генеза соответственно (в настоящее время эти формы нередко объединяют в одну — вторичный гипотиреоз) [7].

Ниже приведена клиническая классификация синдрома гипотиреоза.

#### I. Первичный гипотиреоз

1. Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз):

- аплазия;
- гипоплазия.

2. Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы:

- послеоперационный гипотиреоз;
- пострадиационный гипотиреоз;
- гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит);
- гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ;
- гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы.

3. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

- эндемический зоб с гипотиреозом;
- спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов щитовидной железы на различных биосинтетических уровнях);
- медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других препаратов);
- зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате упо-

требления пищи, содержащей избыточные вещества.

#### II. Гипотиреоз центрального генеза

1. Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ (или вторичный).

2. Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ-рилизинг-фактора (или третичный).

#### III. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов

1. Периферический гипотиреоз:

— генерализованная резистентность к гормонам щитовидной железы;

— частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам;

— инактивация циркулирующих Т3 и Т4 или ТТГ.

### Степень тяжести гипотиреоза

1. Субклинический (уровень ТТГ повышен, но Т4 нормальный)

2. Манифестный (уровень ТТГ повышен, Т4 понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):

— компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы);

— декомпенсированный.

3. Тяжелый гипотиреоз (осложненный).

Согласно некоторым исследованиям, наиболее важным изменением при гипотиреозе является уровень глобулина, связывающего половые стероиды, который при гипотиреозе снижается [1]. Также гипофункция щитовидной железы приводит к нарушению процессов синтеза, транспорта, метаболизма и эффектов половых гормонов. При гипотиреозе снижается восприимчивость яичников к гонадотропинам, происходит нарушение периферического метаболизма эстрогенов: вместо обычного пути метаболизма через 2-гидроксилирование и образование активных катехолэстрогенов происходят 16-гидроксилирование и синтез эстриола, наименее активной фракции эстрогенов. Эстриол не обеспечивает «качественной» обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов, что приводит к ановуляции, дисфункциональным маточным кровотечениям или к гипогонадотропной аменорее при выраженном гипотиреозе [1].

Хроническая ановуляция способствует усилению синтеза и секреции яичниковых андрогенов. Снижение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, приводит к увеличению количества свободного биологически активного тестостерона. С этим связано частое сочетание гипотиреоза и гирсутизма [1].

При длительно существующем гипотиреозе развивается вторичная гиперпролактинемия: при снижении концентрации тиреоидных гормонов в крови по принципу отрицательной обратной связи возрастает количество ТТГ, а также и ТРГ. В свою очередь ТРГ стимулирует образование не только ТТГ, но и ПРЛ. Дефицит Т3 нарушает образование допамина, нужного для пульсового выделения рилизинг-фактора ЛГ. Вторичная гиперпролактинемия может проявляться олигоопсо-

менореей, аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом называется синдромом Ван Вика—Росса—Геннеса. Длительная стимуляция аденогипофиза приводит к гипертрофии тиреотрофов и пролактотрофов, в результате чего образуется «вторичная» аденома гипофиза. При заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается и может развиваться синдром «пустого турецкого седла». Распространенность гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе составляет 25—88% [1, 5—7].

Наиболее часто гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита. У значительного числа (60%) женщин с гипотиреозом имеются нарушения менструального цикла по типу меноррагии, полименореи, менометроррагии [1, 4].

Субклинический гипотиреоз диагностируют при повышенном уровне ТТГ и нормальном — Т4св. По мнению одних авторов, у женщин с бесплодием, у которых выявлен субклинический гипотиреоз, после терапии L-тироксинем наступала беременность, по мнению других — субклинический гипотиреоз не влияет на наступление беременности у женщин с бесплодием, а по мнению третьих — вопрос о терапии субклинического гипотиреоза должен решаться индивидуально [1].

Некоторые исследования показывают, что у пациенток с тиреоидными нарушениями выше средняя продолжительность бесплодия и частота выкидышей. Пациентки, у которых базальный уровень ТТГ был ниже 2,5 мЕд/л, а ТРГ-стимулированный уровень ТТГ менее 20 мЕд/л, чаще наблюдались в эндокринологических клиниках в группе небеременевших женщин [1].

Неоднозначно значение антител к щитовидной железе (АТ-ЩЖ) в генезе бесплодия и невынашивания беременности на ранних сроках. АТ-ЩЖ могут обнаруживаться и у здоровых людей, при этом у женщин в 5—10 раз чаще, чем у мужчин, что объясняется большей распространенностью аутоиммунных заболеваний среди женщин [1, 9]. У женщин репродуктивного возраста встречаемость классических АТ-ЩЖ (АТ к тиреоглобулину — АТ-ТГ и к тиреоидной пероксидазе — АТ-ТПО) достигает 5—10%. Под носительством АТ-ЩЖ понимают выявление последних на фоне нормальной структуры и функции ЩЖ. Согласно некоторым исследованиям, носительство АТ-ЩЖ вне беременности несет риск развития гипотиреоза, а во время беременности повышает частоту самопроизвольных выкидышей у женщин без нарушения функции ЩЖ [1]. Однако авторы других исследований не нашли связи между повышенными уровнями АТ-ЩЖ и спонтанными выкидышами у женщин репродуктивного возраста [1]. В связи с отсутствием единого мнения о роли анти-тиреоидных антител в качестве маркеров бесплодия и невынашивания беременности существует несколько гипотез:

1. Женщины с повышенным титром анти-тиреоид-

ных антител имеют субклинический гипотиреоз, способствующий снижению фертильности и приводящий к невынашиванию беременности.

2. Анти-тиреоидные АТ — маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не непосредственная причина невынашивания беременности.

3. Анти-тиреоидные АТ — периферические маркеры нарушений функции Т-клеток, связанных с недостаточностью или дефектом Т-супрессоров и усилением влияния Т-хелперов на В-лимфоциты, выражающимся в превращении последних в плазматические клетки с образованием антител.

4. Аутоиммунные заболевания ЩЖ приводят к тому, что женщины-носительницы антител беременеют в старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания (согласно данным исследований, титр анти-тиреоидных АТ достигает пика к 31—35 годам и снижается к 36—40 годам) [1].

Однако все авторы сходятся во мнении, что риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без антител в 2—4 раза, поэтому носительницам АТ-ТПО требуется специальное наблюдение гинеколога на этапе планирования беременности [1, 3]. Диагностировать аутоиммунный тиреоидит можно только при наличии триады признаков: снижения концентрации Т4, диффузных изменений структуры ЩЖ, выявленных на УЗИ, повышенных титров АТ-ЩЖ [1].

Аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе и в репродуктивной системе (синдром истощения яичников, эндометриоз). Например, помимо нейроэндокринных причин ановуляции, в патогенезе бесплодия важную роль может играть аутоиммунное поражение яичников. Вследствие аутоиммунных процессов появляются аутоантитела к гранулезным и тека-клеткам, препятствующие созреванию фолликула, овуляции и нормальному функционированию желтого тела [1]. Диагностировать аутоиммунное поражение яичников можно путем определения циркулирующих антител к антигенам яичника — гранулезной, текальной оболочкам и к клеткам желтого тела, а также выявления при биопсии яичников лимфоцитарной инфильтрации с «гнездами» плазматических клеток и значительным уменьшением или отсутствием примордиальных фолликулов [1]. Так как часто встречается сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ у женщин с эндокринной этиологией бесплодия, а все аутоиммунные процессы имеют общность происхождения, то возможно наличие аутоиммунного генеза бесплодия у женщин-носительниц анти-тиреоидных антител. В пользу этой теории говорит частое сочетание аутоиммунных тиреопатий с бесплодием неясного генеза [1].

В настоящее время все большее распространение получают вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Женщины со стимулированной беременно-



стью представляют собой группу риска по развитию осложнений: высокой частоты невынашивания (25%), многоплодия (20%), угрозы преждевременных родов [1]. Течение и развитие индуцированной беременности отличаются от физиологических высокими концентрациями стероидных гормонов, которые вырабатываются гиперстимулированными желтыми телами, отмечается повышение в 5—10 раз концентрации эстрогенов, прогестерона, оксипрогестерона капроната (17-ОПК), андрогенов яичникового и надпочечникового происхождения, высокие уровни хорионического гонадотропина (ХГЧ). Поэтому при ведении I триместра индуцированной беременности необходимо тщательно контролировать гормональный статус [1]. Нормальное функционирование ЩЖ в программах ВРТ очень важно, так как отмечена высокая частота носительства АТ-ЩЖ у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. По данным последних исследований, уровень ТТГ выше у женщин с низким качеством ооцитов и неудачными попытками программ ВРТ в анамнезе. По мнению некоторых авторов, уровень ТТГ определяет прогноз эффективности программ ВРТ и свидетельствует о важной роли тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов [1]. На ранних сроках индуцированной беременности после ЭКО происходит выраженное повышение ТТГ и снижение концентрации свободного Т4 у женщин с АТ-ТПО по сравнению с женщинами без АТ. На основании этого можно прийти к выводу, что на фоне индуцированной беременности у женщин с АТ-ЩЖ происходит снижение компенсаторных возможностей ЩЖ [1, 3].

Стимуляция суперовуляции, проводимая в программах ЭКО для получения максимального числа ооцитов, приводит к гиперэстрогемии. Последняя в свою очередь через несколько звеньев приспособительных реакций (повышение продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени, связывание дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов, следовательно, снижение фракций свободных Т3 и Т4) способствует повышению уровня ТТГ. Все вышеперечисленное ведет к гиперстимуляции ЩЖ, которая вынуждена задействовать свои резервные возможности. Поэтому у женщин с индуцированной беременностью и АТ-ЩЖ даже без нарушения функции ЩЖ имеется риск развития гипотироксинемии. Таким образом, одна из главных задач для акушеров-гинекологов и эндокринологов — выявление нарушения функции ЩЖ еще на этапе планирования беременности [1].

Во время беременности происходят дополнительная стимуляция щитовидной железы и потенцирование дефицита йода в организме матери и плода [1, 3].

Беременность и роды у женщин с гипофункцией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранним токсикозом, гестозом (54,5%), хронической внутриутробной гипоксией плода (22,7%), дискоординацией родовой деятельности (35,2%), преждевременными родами (18,2%), угрозой прерывания беременно-

сти [10].

У новорожденных от матерей с патологией ЩЖ возможно развитие перинатальной энцефалопатии, анемии, внутриутробной гипотрофии, наиболее часто происходит поражение центральной нервной системы — гидроцефалия, микроцефалия, функциональные нарушения эндокринной системы — врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз [10].

Механизмами, стимулирующими щитовидную железу и приводящими к недостатку йода, являются:

1. Гиперпродукция хорионического гонадотропина.

Во время беременности структурное сходство ХГЧ, продуцируемого плацентой, и ТТГ (одинаковые альфа-субъединицы, разные бета-субъединицы) способствует дополнительной стимуляции щитовидной железы [1, 2, 10], вследствие чего повышается уровень Т4 и по принципу отрицательной обратной связи снижается ТТГ. У 18—20% беременных наблюдается снижение ТТГ ниже нормы в I триместре беременности [1, 10]. Во II и III триместрах беременности уровень ТТГ возвращается к норме (0,4—4,0 МЕ/л) [1, 10].

2. Повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина.

Эстрогены, продукция которых возрастает во время беременности, стимулируют синтез в печени ТСГ, который является основным транспортным белком для тиреоидных гормонов. Увеличение продукции ТСГ приводит к уменьшению свободных биологически активных фракций гормонов, это обуславливает дополнительную стимуляцию щитовидной железы [1, 9, 10].

3. Увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и почечного клиренса, приводящее к усилению экскреции йода [1, 4].

4. Изменение метаболизма тиреоидных гормонов у матери в связи с началом функционирования фетоплацентарного комплекса, трансплацентарный переход йода к плоду [1, 2, 10].

До образования собственной щитовидной железы у плода (а по данным некоторых исследований, и на более поздних сроках беременности) его потребность в тиреоидных гормонах обеспечивается частично проникающими через плаценту гормонами матери. С 12-й недели беременности (после начала функционирования у плода собственной щитовидной железы) поступающий в организм беременной йод используется для синтеза тиреоидных гормонов плода [1, 9, 10].

Последние два механизма могут привести к относительному дефициту йода в организме матери [2, 9].

Большое значение в метаболизме йода и тиреоидных гормонов играют плацентарные дейодиназы. В частности, в плаценте содержится значительное количество дейодиназы 3-го типа, трансформирующей Т4 в реверсивный Т3, Т3 — в Т2 (дийодтирозин), т. е. превращающей тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Главная функция дейодиназы 3-го типа — снижение концентрации Т3 и Т4 в крови у плода и обеспечение плода дополнительным количеством

йода за счет дейодирования йодтиронинов беременной. В случае дефицита йода происходит дейодирование тиреоидных гормонов беременной за счет возрастания активности дейодиназы 3-го типа, что позволяет обеспечить йодом плод [1, 9, 10]. Учитывая дополнительный расход гормонов матери в этом случае, возрастает потребность организма матери в тиреоидных гормонах и происходит дополнительная стимуляция щитовидной железы беременной [1, 9, 10].

Таким образом, тиреоидные гормоны необходимы для физиологического течения беременности: помимо вышеперечисленного, они участвуют в развитии трофобласта, в закладке почти всех систем органов эмбриона, в развитии и становлении функций головного мозга [2]. Как гонадотропины, так и тироксин (Т4) нужны для нормального развития бластоцисты [1, 9, 10].

Диагностика гипотиреоза проста, доступна и конкретна. Она подразумевает определение уровня ТТГ и Т4, однако некоторые авторы считают целесообразным сначала определять только уровень ТТГ и при его повышении проводить дальнейшие исследования. При повышении ТТГ до 4—10 ммоль/л и нормальном уровне Т4св, принято говорить о субклиническом гипотиреозе, при повышении ТТГ до 4—10 ммоль/л и снижении Т4 диагностируют манифестный гипотиреоз. При повышении ТТГ свыше 10 ммоль/л, как правило, сразу диагностируют манифестный гипотиреоз. Некоторые авторы считают необходимым проводить скрининг на гипотиреоз из-за разнообразия клинических проявлений гипотиреоза или, наоборот, его бессимптомного течения [4, 6—8].

В группу риска по развитию гипотиреоза следует отнести женщин, у которых:

- 1) есть в семейном анамнезе:
  - заболевания ЩЖ;
  - пернициозная анемия;
  - сахарный диабет;
  - первичная надпочечниковая недостаточность;
- 2) есть в анамнезе:
  - нарушения функции ЩЖ в прошлом;
  - зоб;
  - операции на ЩЖ или терапия радиоактивным йодом-131;
    - сахарный диабет;
    - витилиго;
    - пернициозная анемия;
    - лейкотрихия (преждевременное поседение волос);
    - прием лекарственных препаратов (карбонат лития, препараты йода — амиодарон, контрастные агенты, йодид калия в супрафизиологических дозах, келл);
- 3) выявлены при лабораторном исследовании:
  - гиперхолестеринемия;
  - гипонатриемия;
  - анемия;
  - повышение уровней КФК и ЛДГ;
  - гиперпролактинемия [6, 7].

Другие авторы считают нецелесообразным проводить скрининг на гипотиреоз при бесплодии из-за низкой частоты гипотиреоза.

Для диагностики аутоиммунного поражения ЩЖ проводят исследование на наличие АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако некоторые авторы считают целесообразным проводить скрининг только уровня АТ-ТПО, поскольку изолированное носительство АТ-ТГ наблюдается редко [1, 3].

Кроме лабораторного метода диагностики, используют инструментальный: УЗИ щитовидной железы, изотопную скинтиграфию, тонкоигольную аспирационную биопсию [6—8].

Если в процессе обследования женщины, планирующей беременность, выявлены нарушение функции ЩЖ или увеличение ее объема, необходимо направить ее на консультацию эндокринолога, который после обследования ставит окончательный диагноз и назначает лечение [1, 3].

При гипотиреозе любой этиологии показана заместительная терапия L-тироксином. Дозировка подбирается индивидуально. L-тироксин — золотой стандарт лечения гипотиреоза, это современный, точно дозированный препарат, по структуре идентичный тироксину человека. Это позволяет поддерживать стойкий эутиреоз при его приеме 1 раз в день. L-тироксин обладает высокой биодоступностью (более 80%), имеет длительный период полужизни (7 сут), стимулирует физиологическую продукцию тироксина при регулярном применении и относительно недорог [1, 3]. Существует точный критерий компенсации гипотиреоза — уровень ТТГ, который показывает качество компенсации гипотиреоза в течение 2—3 мес, что позволяет легко использовать L-тироксин в течение длительного периода времени. Кроме того, этот препарат обеспечивает очень высокое качество жизни. L-T4 следует принимать натощак, в одно и то же время суток, с интервалом 4 ч до или после приема других препаратов или БАД [1, 3, 6—8].

При манифестном гипотиреозе L-T4 назначают из расчета 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. Целью заместительной терапии вторичного гипотиреоза является поддержание нормальных значений концентрации тироксина в крови, на уровне верхней трети нормальных значений для этого показателя [1, 3, 6, 7]. Пациентки с первичным гипотиреозом после лечения по поводу болезни Грейвса, как показывают некоторые исследования, чувствуют себя лучше при назначении больших доз тироксина, когда уровень ТТГ оказывается в интервале 0,1—0,5 мМЕ/л [1, 3].

Вопрос о лечении субклинического гипотиреоза до сих пор остается открытым.

Некоторые авторы советуют проводить лечение субклинического гипотиреоза в случае повышенных уровней АТ-ТПО или при увеличении ЩЖ в объеме, при концентрации ТТГ более 10 мЕд/л, присутствии

хотя бы одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при планировании пациенткой в ближайшее время беременности, при бесплодии по причине овуляторной дисфункции или невынашивания, при наступившей беременности [1, 3]. Вопрос о лечении субклинического гипотиреоза в других случаях, кроме вышеперечисленных, решается индивидуально. Доза L-T4 при субклиническом гипотиреозе вне беременности ниже, чем при манифестном, и составляет около 1 мкг на 1 кг массы тела. Контроль уровня ТТГ проводят 1 раз в 6—12 мес.

При беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает на 50%, поэтому дозу L-T4 рекомендуют увеличить на 50 мкг/сут сразу, как только диагностирована беременность, в случае компенсированного гипотиреоза. При гипотиреозе, выявленном во время беременности, сразу назначают 2,3 мкг на 1 кг массы и при манифестном, и при субклиническом течении [1, 3, 6, 7]. Критериями адекватной заместительной терапии во время беременности являются низконормальный уровень ТТГ (менее 2,2 мМЕ/л) и высоконормальный уровень Т4св. Контроль уровня ТТГ и Т4св. проводят каждые 8—10 нед. После родов дозу L-тироксина снижают до обычной заместительной (1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела)[1—3, 9].

Во время беременности и лактации, а также на этапе планирования беременности необходимо назначать всем женщинам йодид калия в дозировке 200 мкг/сут как профилактику йоддефицитных состояний [1—3, 6—8].

Гипофункция щитовидной железы оказывает очень неблагоприятное воздействие на систему репродукции женщин и может привести к таким патологическим состояниям, как нарушение менструального цикла, овариальная дисфункция, бесплодие, невынашивание беременности. Поэтому скрининг на нарушения функции щитовидной железы необходим при планировании беременности, обследовании по поводу наступившей беременности, а также при обследовании бесплодных пар.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Перминова С.Г., Ибрагимова М.Х., Назаренко Т.А., Каширова Т.В., Фадеев В.В. Бесплодие и гипотиреоз. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (2): 65-75.

2. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Земский врач*. 2010; (2): 13-6.
3. Мельниченко Г.А. (ред.). *Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей*. М.: Эндокринологический научный центр РАМН; 2003.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010: 151-62.
5. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 814-23.
6. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. *Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 17-30; 58-81; 160-9.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 113-43.
8. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы. *Гинекология*. 2004; 6 (1): 23-6.
9. Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины. *Гинекология*. 2006; 8 (1): 21-6.
10. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности. *Акуш. и гин*. 2003; (5): 30-5.

#### REFERENCES

1. Perminova S.G., Ibragimova M.Kh., Nazarenko T.A., Kashirova T.V., Fadeyev V.V. Infertility and hypothyroidism. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2008; 3 (2): 65-75. (in Russian)
2. Fadeyev V.V. Modern principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Zemskiy vrach*. 2010; (2): 13-6. (in Russian)
3. Mel'nichenko G.A. (Ed.). *Syndrome of Hypothyroidism in Internist Practice: A Manual for Physicians. [Sindrom gipotireoza v praktike internista: Metodicheskoye posobiye dlya vrachey]*. Moscow: Endokrinologicheskij nauchnyy tsentr RAMN; 2003. (in Russian)
4. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Unintention of Pregnancy: A Guide for Practicing Doctors. [Nevynashivaniye beremennosti: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2010: 151-62. (in Russian)
5. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. *Obstetrics: Textbook. [Akusherstvo: Uchebnyy]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 814-23. (in Russian)
6. Gilyazutdinov I.A., Gilyazutdinova Z.Sh. *Neuroendocrine Pathology in Gynecology and Obstetrics: A Guide for Doctors. [Neuroendokrinnaya patologiya v ginekologii i akusherstve: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: MEDpress-inform; 2006: 17-30; 58-81; 160-9. (in Russian)
7. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endocrinology. [Endokrinologiya]*. 2nd Ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 113-43. (in Russian)
8. Varlamova T.M., Sokolova M.Yu. Female reproductive health and thyroid function deficiency. *Ginekologiya*. 2004; 6 (1): 23-6. (in Russian)
9. Perminova S.G. Hypothyroidism and violations of the reproductive function of women. *Ginekologiya*. 2006; 8 (1): 21-6. (in Russian)
10. Mel'nichenko G.A., Lesnikova S.V. Features of the functioning of the thyroid gland during pregnancy. *Akush. i gin*. 2003; (5): 30-5. (in Russian)

© ЛУКАШ Е.Е., ДЖАМАЛ Х., 2017  
УДК 618.177:616-056.257

Лукаш Е.Е., Джамал Х.

## ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Лукаш Екатерина Евгеньевна, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [ekat-lukash@yandex.ru](mailto:ekat-lukash@yandex.ru)

*Ожирение и репродуктивное здоровье женщины связаны на гормональном уровне. На фоне ожирения происходят различные нарушения менструальной функции, меняется цикл овуляции, что в итоге приводит к эндокринному бесплодию. Нормализация массы тела — это путь к восстановлению репродуктивных функций женского организма, а также решение проблемы эндокринного бесплодия.*

*Ключевые слова:* беременность; ожирение; репродуктивное здоровье; эндокринное бесплодие; метаболический синдром.

*Для цитирования:* Лукаш Е.Е., Джамал Х. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 84—87. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-84-87>

Lukash E.E., Dzhamal Kh.

## OBESITY AND REPRODUCTIVE HEALTH OF THE WOMAN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Women's obesity and reproductive health are linked at the hormonal level. Against the background of the obesity, various disorders of the menstrual function occur; the cycle of ovulation is changing, that eventually leads to the endocrine infertility. The normalization of the body weight is the way both the o restoration of reproductive functions of the female body, as well as the solution of the problem of endocrine infertility.*

*Keywords:* pregnancy; obesity; reproductive health; endocrine infertility; metabolic syndrome.

*For citation:* Lukash E.E., Dzhamal Kh. Obesity and reproductive health of the woman. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 84—87. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-84-87>

For correspondence: Ekaterina E. Lukash, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [ekat-lukash@yandex.ru](mailto:ekat-lukash@yandex.ru)

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 10.04.2017

Ожирение — это хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Оно развивается в результате длительного нарушения энергетического баланса, когда поступление энергии с пищей превышает энергетические затраты организма. Данная проблема приняла масштабы эпидемии во всем мире.

Избыточную массу тела (МТ) имеют 30—60% женщин, 25—27% страдают ожирением [1—3]. По последним оценкам ВОЗ, к 2025 г. 50% женщин будут страдать ожирением.

Согласно статистике, ожирение у женщин репродуктивного возраста — это одна из наиболее актуальных причин ановуляторного бесплодия, а также раннего прерывания беременности. Все эти явления неблагоприятно отражаются на репродуктивной функции женщины.

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов, во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. Оп-

тимальное состояние репродуктивной системы — это состояние, отражающее полное здоровье органов половой системы, и способность к деторождению, т. е. к благоприятному зачатию, вынашиванию и рождению полноценного здорового ребенка. Одной из важных задач является сохранение и восстановление репродуктивного здоровья. Из этого следует, что репродуктивное здоровье женщин с ожирением является не только медицинской, но и социально значимой проблемой.

Известно, что репродуктивные проблемы возникают у женщин с висцеральным типом распределения жировой ткани, в результате чего формируются все остальные компоненты метаболического синдрома [3—5]. Ранее метаболический синдром (МС) у женщин репродуктивного возраста практикующие врачи знали как нейрообменно-эндокринный синдром, протекающий по типу легкой формы болезни Кушинга. Механизмы формирования МС подробно изучены в работах В.Н. Серова и соавт. [6]. Под воздействием различных факторов (роды, аборт, нейроинфекции, стрессы, операции, травмы и др.) нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса. В результате нару-

шается функция надпочечников и яичников. Важная роль отводится аутокринной эндокринной системе висцеральной жировой ткани, которая и ответственна за нарушения метаболизма глюкозы, инсулина и других компонентов МС [7—9]. В недавно проведенных исследованиях предложено деление ожирения на гиперпластически-гипертрофический и гипертрофический типы в зависимости от особенностей распределения адипоцитов в организме. Как правило, у лиц с гиперплазией и гипертрофией адипоцитов ожирение начинается в детстве и прогноз в отношении снижения массы тела хуже. Ожирение, развивающееся в более старшем возрасте, обычно характеризуется гипертрофией адипоцитов без их гиперплазии. Если рассматривать важность определения типа ожирения в отношении женского населения, то исследования Т. McKeown и R. Record [10], в которых отмечена склонность к прибавке массы тела после беременности (гипертрофическое ожирение), позволили предположить, что у женщин с гипертрофическим типом ожирения вероятность доказанной фертильности более высока, чем у женщин с гиперпластически-гипертрофическим ожирением. Фактором риска сердечно-сосудистых и других сопутствующих ожирению заболеваний является висцеральное ожирение, что обусловлено специфическими анатомо-физиологическими свойствами такой жировой ткани. Она лучше кровоснабжается, метаболически наиболее активна, а адипоциты имеют высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (стимуляция которых ведет к липолизу) при относительно низкой плотности  $\alpha$ -адренорецепторов и инсулиновых рецепторов (их стимуляция подавляет липолиз). Жировая ткань в области бедер и ягодиц регулируется главным образом ферментом липопротеинлипазой, здесь в основном идут процессы липогенеза, а активность липолиза низкая, в связи с чем гиноидное ожирение, как правило, не влияет на здоровье и сказывается лишь на внешнем облике женщины.

Интенсивный липолиз в жировой ткани абдоминально-висцеральной области приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот в системном кровотоке, из-за чего возникают характерные для абдоминального ожирения нарушения метаболизма: инсулинорезистентность, повышение уровня глюкозы, инсулина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов крови.

Жировые клетки (адипоциты) продуцируют лептин, являющийся интегратором нейроэндокринных функций и способствующий использованию и утилизации энергоресурсов. Нарушение процессов метаболизма может быть связано с отсутствием лептина, нарушением регуляции его секреции или резистентностью к его действию. Считается, что лептин — надежный маркер общего ожирения и заметно коррелирует с другими маркерами жировой ткани [9]. Доказана роль лептина в регуляции функции репродуктивной системы. В соответствии с имеющимися в настоящее время данными

ожирение представляет собой гетерогенную группу расстройств, имеющих в большинстве своем невыясненную этиологию. Несмотря на то что предложено несколько классификаций ожирения, ни одна из них не является универсальной [11].

В прошлом ожирение было принято относить к эндогенному или экзогенному. Однако работа G. Sims (1985 г.) показала, что уровень наших знаний недостаточен для применения такой классификации [цит. по: 7]. Клиническая картина данного заболевания настолько типична, что диагноз можно установить, как только пациентка вошла в кабинет врача. Основными жалобами пациенток являются нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие психоземональных симптомов. При беседе с пациенткой важно выявить факт избыточного потребления пищи. По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще — первичное бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции, ожирение сопровождается ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и снижающимся количеством беременностей [12].

При осмотре определяют индекс массы тела (ИМТ), который у большинства пациенток более 30, что соответствует ожирению. Тип ожирения определяется по соотношению объема талии и объема бедер, значение которого более 0,85 характерно для висцерального распределения жировой ткани. Андрогенозависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь) появляются на фоне прибавки массы тела и резко прогрессируют при формировании вторичных поликистозных яичников.

Диагностика МС сложности не представляет, поскольку основывается на типичной клинической симптоматике и данных анамнеза: нарушение менструальной и генеративной функции на фоне прибавки массы тела, висцерального ожирения. Определение гормонов в сыворотке крови не играет решающей роли в диагностике МС. Наиболее типичными нарушениями гормонального гомеостаза являются повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, пролактина, лютеинизирующего гормона, дегидроэпинандростерон-сульфата, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, инсулина и снижение концентраций полового стероидсвязывающего глобулина. Метаболические нарушения характеризуются повышением в крови уровня липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, снижением концентраций липопротеинов высокой плотности. Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных глюкозой (через 2 ч после приема 75 г глюкозы) концентраций инсулина и глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе.

## Лечение метаболического синдрома

Для восстановления репродуктивного здоровья основным принципом лечения является нормализация метаболических нарушений, поскольку стимуляция овуляции на фоне ожирения не приводит к ожидаемым результатам. Метаболическая терапия наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания до формирования вторичных поликистозных яичников. В этом случае снижение массы тела приводит к восстановлению генеративной функции. В настоящее время имеются большие возможности для проведения терапии, но в гинекологической практике часто не учитывается то условие, что при лечении практически всех заболеваний, сопровождающихся ожирением, основным или первым этапом лечения женщин должно быть снижение массы тела. Лечение ожирения должно быть комплексным. Только переход на рациональное сбалансированное питание позволяет добиться стабильной потери избыточной массы тела. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела, а также помогает удержать достигнутые результаты и предотвратить развитие рецидива. Медикаментозная терапия ожирения нужна так же, как и при любом другом хроническом заболевании. В настоящее время установлено, что излечить ожирение лекарственными препаратами невозможно, а поэтому их назначение носит вспомогательный характер и является дополнением к диетическому и физиотерапевтическому методам лечения. Обязательными компонентами терапии являются соблюдение принципов рационального питания и физические нагрузки. При беседе с пациенткой необходимо выяснить длительность наличия избыточной массы тела, попытки снижения массы тела, эффективность этих мероприятий. Важно оценить заинтересованность и мотивацию пациентки, поскольку женщины, планирующие беременность, лучше соблюдают рекомендации врача.

При ожирении очень часто выявляется нарушение пищевого поведения [2, 11].

Рекомендуется тактика умеренного постепенного снижения МТ, что позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания. Оптимально снижение МТ на 0,5—1 кг в неделю. Снижение массы тела менее 5% от исходной считается недостаточным эффектом, на 5—10% — удовлетворительным, более 10% — хорошим.

На фоне соблюдения принципов рационального питания можно рекомендовать медикаментозные препараты. В последние годы одним из наиболее эффективных препаратов в лечении ожирения является Меридиа® (сибутрамин). Это единственное анорексигенное средство, препарат центрального действия, в настоящее время зарегистрированный на территории РФ. В отличие от других препаратов центрального действия сибутрамин не усиливает синтез нейромедиаторов. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина

и норадреналина из синаптической щели. Вследствие такого двойного действия быстро достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи. Помимо этого, препарат стимулирует активность симпатической нервной системы, увеличивая трату энергии аналогично препаратам, повышающим термогенез.

Из препаратов периферического действия для терапии ожирения в настоящее время наиболее известен орлистат. Его действие направлено на ключевой фактор ожирения — жиры пищи. Жиры расщепляются в кишечнике до моноглицеридов и жирных кислот при участии панкреатической липазы, фосфолипазы и липазы тонкокишечного сока. Непременным условием, обеспечивающим нормальное всасывание жира, является его эмульгирование в тонком кишечнике — т. е. образование частиц, размеры которых не превышают 0,5 мкм, что соответствует расстоянию между соседними микроворсинками энтероцитов. Действие орлистата направлено на подавление активности панкреатической и желудочно-кишечных липаз, вследствие чего жиры пищи остаются нерасщепленными и не могут всасываться через кишечную стенку, таким образом на 30% уменьшается их поступление в кровь, что создает дефицит энергии и способствует снижению массы тела.

Поскольку одним из компонентов МС является инсулинорезистентность, рекомендуется метформин (глюкофаж или сиофор) по 1500 мг/сут.

На фоне проведения комплексной метаболической терапии рекомендуется пользоваться комбинированными оральными контрацептивами во избежание наступления несвоевременной беременности.

После нормализации метаболических нарушений у части женщин восстанавливается овуляторный менструальный цикл и наступает беременность. Но, к сожалению, не каждая пациентка, которая обращается к гинекологу по поводу проблем, связанных с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, предъявляет жалобы на лишнюю массу тела. И не каждый гинеколог владеет методиками обследования и лечения таких больных, несмотря на то что лечение любой патологии необходимо начинать со снижения избыточной массы тела, если таковая имеется.

В здравоохранении экономически развитых стран уже начали нарабатывать подходы к лечению ожирения, отвечающие современным представлениям о природе этого заболевания. Первые шаги, сделанные в этом направлении, обнадеживают. Экономические затраты на лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний очень велики. Сюда относятся как прямые расходы системы здравоохранения, так и не прямые затраты, связанные со снижением трудоспособности и инвалидностью, которые обусловлены заболеванием. В развитых странах прямые расходы на лечение ожирения составляют от 3 до 5% всех расходов на здравоохранение, а стоимость лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением зависит от индекса массы тела.

Таким образом, ожирение является глобальной проблемой, требующей внимания не только со стороны клиницистов, но и рассмотрения как социальной проблемы в каждом экономически развитом государстве, и в первую очередь с позиций репродуктивного здоровья женщины.

В заключение следует отметить, что, несмотря на сложность лечения, основой которого должны быть рациональное питание и физическая активность, женщины с ожирением и репродуктивными проблемами, четко выполняющие рекомендации врача, достигают значительных успехов в снижении массы тела и как результат — в нормализации репродуктивной функции и наступлении благоприятной беременности.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. *Избыточный вес и ожирение*. М.: Бином; 2004.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Ожирение*. М.: Медицинское информационное агентство; 2004: 43-55.
3. Мельниченко Г.Г., Романцова Е.И. *Ожирение*. М.; 2004: 67-71.
4. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. *Клинические лекции по гинекологической эндокринологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 223-48.
5. Wong J.X., Davies M.J., Norman R.J. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes. Res.* 2002; 10 (6): 551-4.
6. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. *Практическое руководство по гинекологической эндокринологии*. М.; 1995: 95-101.
7. Гинзбург Н.Н., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении. *Пробл. эндокринологии*. 1996; 42 (6): 30-3.
8. Кононенко И.В., Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать. *Проблемы эндокринологии*. 1999; (2): 36-41.
9. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. *Ановуляция и инсулинорезистентность*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Record R.G., McKeown T., Edwards J.H. The relation of measured intelligence to birth order and maternal age. *Ann. Hum. Genet.* 1969; 33: 61-9.
11. Гинзбург М.М. *Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение*. М.: Медпрактика-М; 2002: 23-5.
12. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986—2000. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2146-8.

#### REFERENCES

1. Bessesen D.G., Kushner R. *Overweight and Obesity. [Izbytochnyy ves i ozhireniye]*. Moscow: Binom; 2004. (in Russian)
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (Eds.). *Obesity. [Ozhireniye]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2004: 43-55. (in Russian)
3. Mel'nichenko G.G., Romantsova E.I. *Obesity. [Ozhireniye]*. Moscow; 2004: 67-71. (in Russian)
4. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. *Clinical Lectures on Gynecological Endocrinology. [Klinicheskiye lektsii po ginekologicheskoy endokrinologii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 223-48. (in Russian)
5. Wong J.X., Davies M.J., Norman R.J. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes. Res.* 2002; 10 (6): 551-4.
6. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Pshenichnikova T.Ya. *Practical Guidance on Gynecological Endocrinology. [Prakticheskoye rukovodstvo po ginekologicheskoy endokrinologii]*. Moscow; 1995: 95-101. (in Russian)
7. Ginzburg N.N., Kozupitsa G.S. The value of fat distribution in obesity. *Probl. Endokrinol.* 1996; 42 (6): 30-3. (in Russian)
8. Kononenko I.V., Surkova E.V., Antsiferov M.B. Metabolic syndrome from the position of an endocrinologist: what we know and what we can already do. *Problemy endokrinologii.* 1999; (2): 36-41. (in Russian)
9. Manukhin I.B., Gevorkyan M.A., Chagay N.B. *Anovulation and Insulin Resistance. [Anovulyatsiya i insulinorezistentnost']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
10. Record R.G., McKeown T., Edwards J.H. The relation of measured intelligence to birth order and maternal age. *Ann. Hum. Genet.* 1969; 33: 61-9.
11. Ginzburg M.M. *Obesity. Influence on the Development of Metabolic Syndrome. Prevention and Treatment. [Ozhireniye. Vliyaniye na razvitiye metabolicheskogo sindroma. Profilaktika i lecheniye]*. Moscow: Medpraktika-M; 2002: 23-5. (in Russian)
12. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986—2000. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2146-8.

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 10.04.2017

© ДАВТЯН Д.А., КОВАЛЕВА А.А., 2017  
УДК 618.3-06:616.453-008.1-053.1

Давтян Д.А., Ковалёва А.А.

## ВРОЖДЁННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва

Для корреспонденции: Давтян Диана Аршалуйсовна, студентка ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России»; e-mail: diadavtyan@gmail.com

*Фертильность у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (n21-OH), как предполагают, снижается особенно у женщин с классическим сольтеряющим типом. В развитие субфертильности вносят свой вклад несколько факторов: избыток андрогенов, надпочечниковая гиперсекреция прогестерона, последствия реконструктивной хирургии половых органов, синдром вторичных поликистозных яичников и психосексуальные факторы. Адекватная глюкокортикоидная терапия и совершенствование хирургической и психологической помощи могут способствовать оптимизации бесплодия у пациенток с ВДКН, даже среди женщин с классическим вариантом. Данный обзор содержит актуальную информацию о репродуктивных исходах у женщин с ВДКН в связи с n21-OH, бесплодием и проблемами беременности.*

*Ключевые слова:* обзор; врожденная дисфункция коры надпочечников; бесплодие; недостаточность 21-гидроксилазы; беременность.

*Для цитирования:* Давтян Д.А., Ковалева А.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников и беременность (систематический обзор). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 88—92.  
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-88-92>

*Davtyan D.A., Kovaleva A.A.*

### CONGENITAL DYSFUNCTION OF ADRENAL CORTEX AND PREGNANCY (SYSTEMATIC REVIEW)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Fertility in women with congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC) due to the insufficiency of 21-hydroxylase (n21-OH) is presumed to decrease, especially in women with classic salt-losing type. Several factors contribute to the development of subfertility: an excess of androgens, adrenal hypersecretion of progesterone, the consequences of the reconstructive genital surgery, a syndrome of secondary polycystic ovaries and psychosexual factors. Adequate glucocorticoid therapy and the improvement of surgical and psychological care can contribute to the optimization of infertility in CDAC patients, even in classical variant women. This review contains up-to-date information on reproductive outcomes in CDAC women due to n21-OH, infertility and pregnancy problems.*

*Keywords:* review; congenital dysfunction of the adrenal cortex; infertility; Insufficiency of 21-hydroxylase; pregnancy.

*For citation:* Davtyan D.A., Kovaleva A.A. Congenital dysfunction of adrenal cortex and pregnancy (systematic review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 88—92. (In Russ.).  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-88-92>

For correspondence: Diana A. Davtyan, student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: diadavtyan@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 12.04.2017

### Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся в 90—95% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [1—3]. В свою очередь ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на классические (вирильная и сольтеряющая) и неклассическую формы.

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет около 1:10—20 тыс. новорожденных. По данным неонатального скрининга, в РФ их распространенность составляет 1:9500. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще — 0,1—0,2%, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, ашкеназские евреи), распространенность может достигать до 1—2% [4].



На втором месте находится гипертоническая форма (ГФ) ВДКН — дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, которая встречается, по данным литературы, примерно у 1 из 100 тыс. новорожденных, а среди евреев Марокко 1 на 5—7 тыс. новорожденных. В России распространенность ГФ ВДКН не изучена. Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений и не будут рассмотрены в данном обзоре.

### Этиология

Причиной развития любой формы ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Большинство (75—80%) мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), всего 20—25% приходится на крупные мутации — делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические мутации.

В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так, мутации, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0—2% — к классическим формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же мутации могут приводить к разным фенотипическим проявлениям (табл. 1).

В случае компаунд-гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией. В отличие от детского возраста у взрослых несколько более высокая чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтерьяющей формы, у взрослых клинически могут проявляться в виде простой вирильной формы (табл. 2).

Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает его гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы (см. рисунок) [6].

### ВДКН и беременность

Врожденная дисфункция коры надпочечников, как правило, рассматривается в качестве педиатрического эндокринного заболевания, но в наше время почти все пациенты достигают совершеннолетия в результате улучшения диагностики и лечения. Теперь все чаще

**Таблица 1. Фенотипическая корреляция наиболее частых мутаций гена *CYP21* при различных формах ВДКН**

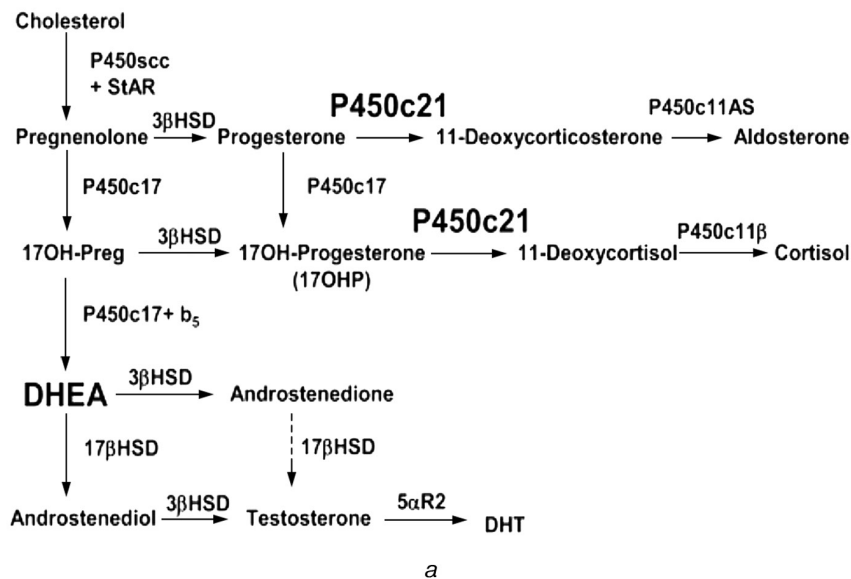
Сольтерьяющая форма	Вирильная форма	Неклассическая форма
E3del	P453S	V281L
I2spl	P30L	P30L
I172N	I172N	P453S
R356W		P105L
Q318X		R339H
Кластер E6		V304M
V237E		G375S

признается, что цели лечения изменяются в течение жизни: одна из основных целей лечения в детском возрасте и в период полового созревания — нормальный рост и развитие — уже не актуальна после детства, в то время как другие аспекты, такие как рождаемость и побочные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами, становятся более важными в зрелом возрасте.

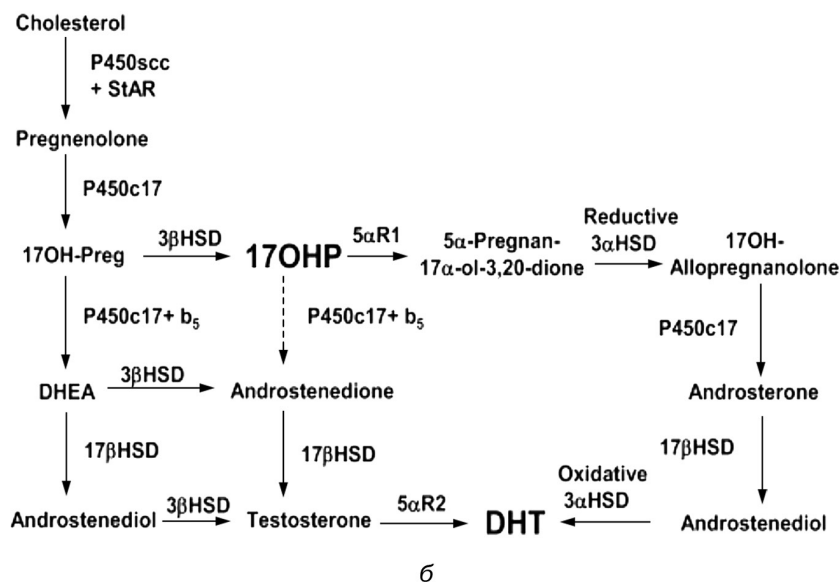
У мужчин с ВДКН коэффициент рождаемости снижается по сравнению с нормальным населением, наиболее частая причина — опухоли яичек из остаточной надпочечниковой ткани. Развитие и рост этих опухолей, как предполагается, зависят от АКТГ и неполного лечения, что может играть важную роль. Если усиленное лечение ГКС не приводит к уменьшению опухоли, может быть рассмотрено хирургическое вмешательство, но его эффект на фертильность еще не известен. У женщин с ВДКН уровень фертильности зависит от фенотипа ВДКН. Большинство проблем рождаемости связано с классическим сольтерьяющим типом. Возраст менархе и регулярность менструального цикла зависят от степени надпочечниковой супрессии. Должны быть нормализованы не только надпочечниковые андрогены, но и уровни надпочечниковых прогестиннов (прогестерон и 17-ОН-прогестерон), которые препятствуют нормальным овуляторным циклам. Регулярность мен-

**Таблица 2. Фенотипические проявления различных генотипов у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ [5]**

Мутация	Клинические признаки заболевания (форма)
I2spl/I2spl	Сольтерьяющая — 85% Вирильная — 15%
I172N/I172N	Сольтерьяющая — 21% Вирильная — 78%
E3del/E3del	Сольтерьяющая — 100%
R356W/R356	Сольтерьяющая — 100%
Q318X/Q318X	Сольтерьяющая — 100%
I2spl/I172N	Сольтерьяющая — 100%
I2spl/P30L	Вирильная — 100%
I2spl/V281L	Вирильная — 100%
I172N/R356W	Вирильная — 100%



a



б

#### Стероидогенез надпочечников плода.

а — нормальный; поскольку надпочечники плода имеют низкий уровень 3β-ГСД (3β-HSD), стероидогенез направлен на ДГЭА (DHEA) и оттуда — к ДГЭА-сульфату, но небольшое количество стероидных гормонов идет по пути синтеза альдостерона и кортизола. Надпочечниковая 21-гидроксилаза, P450c21, имеет важное значение для обеих путей. Надпочечники могут продуцировать небольшое количество тестостерона с помощью 17β-ГСД (17β-HSD); б — при отсутствии 21-гидроксилазы P450c21 три пути ведут к синтезу андрогенов. Во-первых, путь от холестерина до ДГЭА остается неизменным. Хотя большое количество ДГЭА инактивируется до ДГЭА-сульфата, увеличение выработки ДГЭА приведет к тому, что некоторое количество ДГЭА преобразуется в тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Во-вторых, хотя в нормальных надпочечниках минимальное количество 17-ОНП преобразуются в андростендион, огромное количество 17-ОНП, продуцируемое в ВГКН, позволит некоторому количеству 17-ОНП конвертироваться в андростендион, а затем в тестостерон. В-третьих, предлагаемый путь зависит от 5α- и 3α-восстановления 17-ОНП в 17ОН-аллопрегнанолон. Этот стероид легко конвертируется в андростендиол, который затем может быть окислен до ДГТ (DHT) с помощью фермента 3α-РНП. Хотя это впервые было обнаружено у сумчатых, масс-спектрометрические исследования стероидных метаболитов в моче человека свидетельствуют о том, что этот путь может также происходить в надпочечниках человека [7, 8].

струальных циклов может рассматриваться в качестве важной меры терапевтического контроля у девушек-подростков с ВДКН и в качестве терапевтической цели в перипубертатные годы. Другими факторами, которые приводят к нарушению фертильности у женщин с ВДКН, являются яичниковая гиперандрогения (син-

дром поликистозных яичников), опухоли яичников из эктопированной ткани надпочечников, генитальная хирургия и психологические факторы. Субфертильность при ВДКН может начаться даже в перипубертатном возрасте [9].

Частота беременностей и родов у женщин с ВДКН низкая, особенно при сольтеряющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики наружных половых органов. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности. Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-стероидсвязывающего глобулина и кортизолсвязывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) — тест толерантности к глюкозе на сроке 24—28 нед [10].

#### Обсуждение

Как не раз сообщалось, фертильность у женщин с классической врожденной дисфункцией коры надпочечников низкая, однако истинная частота наступления беременности у женщин, пытающихся забеременеть с этим заболеванием, неизвестна. Целью исследования А. Casteràs и соавт. было вычислить частоту наступления беременности у женщин с ВДКН в Великобритании. В исследовании участвовали 106 женщин с классической ВДКН (из них 81 с сольтеряющей и 25 с несольтеряющей формой). В результате установлено, что частота наступления беременности у женщин с классической ВДКН не отличается от таковой в нормальной популяции (95%), при этом частота наступления беременности была схожей в обеих подгруппах, но пациентки с несольтеря-

ющей формой ВДКН чаще достигали материнства, чем пациентки с сольтеряющей ВДКН (16/25 против 9/81). Коэффициент рождаемости тем не менее остался значительно ниже, чем в общей популяции (0,25 против 1,8 соответственно,  $p < 0,001$ ) [11].

С результатами исследования А. Casteràs и соавт. отчасти согласуются данные, полученные М. Bidet и соавт., которые изучали фертильность у женщин с неклассической ВДКН из-за недостаточности 21-гидроксилазы (фенотип неклассической ВДКН определяется менее тяжелой мутацией СУР21А2 с самой высокой остаточной ферментативной активностью фермента 21-гидроксилазы). Из 190 изученных женщин 95 пациенток хотели забеременеть (возраст  $26,7 \pm 8,9$  года); у 85 женщин произошли 187 беременностей, в результате которых у 82 из них родился 141 ребенок. Девяносто девять (52,9%) беременностей произошли до того, как был поставлен диагноз неклассической ВДКН (96 спонтанных и 3 с индукторами овуляции), тогда как 98 случились после постановки диагноза (11 спонтанных и 77 при лечении гидрокортизоном); 83% беременностей получены в течение 1 года. Частота выкидышей составила 6,5% для беременностей, сопровождавшихся терапией глюкокортикоидами, против 26,3% у пациенток без лечения; 2 ребенка из 141 (1,5%) родились с классической ВДКН. Несколько исследований сообщали, что 27—76% пациентов с неклассической ВДКН являются носителями тяжелой мутации [12—14], и эти пациенты могут родить ребенка с классической формой ВДКН, если их партнер тоже окажется носителем тяжелой мутации. Авторы пришли к выводу, что субфертильность у пациенток с неклассической ВДКН является довольно умеренной и что уровень потерь беременностей был ниже у беременных, которые получали глюкокортикоидную терапию [15].

Результаты шведского исследования, изучавшего 62 взрослых женщин с ВДКН в возрасте 18—63 лет и соответствующую по возрасту группу контроля из 62 женщин, согласуются с данными других авторов. Они подтвердили, что беременностей и родов было значительно меньше у женщин с ВДКН ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0056$  соответственно), а степень тяжести мутации 21-гидроксилазы коррелирует с уменьшенным числом рожденных детей. Беременности протекали нормально, за исключением значительного увеличения частоты заболеваемости гестационным сахарным диабетом у пациенток с ВДКН ( $p < 0,0024$ ). Дети имели нормальную массу при рождении и никаких аномалий не наблюдалось, более поздние наблюдения за детьми показали нормальное интеллектуальное и социальное развитие. Однако было обнаружено, что соотношение полов потомства существенно отличалось (25% мальчиков в группе с ВДКН по сравнению с 56% в группе контроля ( $p < 0,016$ )), что, возможно, требует дальнейшего исследования. Авторами также было отмечено, что по данным их опросника большое число женщин с ВДКН были одиночками и не собирались беременеть,

а значит, снижение частоты беременностей и родов может носить психологический характер [16].

Индийские исследователи В. Kulshreshtha и соавт. решили выяснить, как повлияло на фертильность позднее начало гормональной терапии (после 9 лет) у 7 пациенток с классической ВДКН, поскольку некоторые авторы считают, что негативное влияние андрогенов на способность к зачатию может иметь свои истоки еще в антенатальном возрасте. Считается, что избыток андрогенов является одним из главных факторов, ответственных за плохие показатели рождаемости у женщин с ВДКН. Исследователи пришли к выводу, что позднее начало стероидной терапии не влияет на рождаемость в когорте женщин с ВДКН, а избыток андрогенов при субнормальном уровне кортизола не может негативно влиять на фертильность [17].

Финские исследователи J. Jääskeläinen и соавт. изучали овариальную функцию, исходы беременности и рождаемость у 29 женщин с классической формой ВДКН. В результате ученые выяснили, что рождаемость у таких женщин была значительно ниже, чем в общей популяции (0,34 против 0,91;  $p < 0,001$ ); всего было зарегистрировано 13 беременностей, из которых 10 детей родились здоровыми. Все беременности возникли у женщин с вирильной формой, у женщин с сольтеряющей формой не было беременностей, соответственно некоторые из них даже не искали способов преодоления бесплодия. Регулярные менструации наблюдались у женщин, которые хорошо контролировали андрогены надпочечников, у них также была нормальная концентрация прогестерона в сыворотке. В результате ученые обнаружили, что у женщин с вирильной формой ВДКН чаще были нерегулярные менструации, однако окончательный прогноз фертильности у данной группы оказался лучше, чем у женщин с сольтеряющей формой ВДКН [18].

Клинические особенности и исходы беременности у 8 беременных женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) изучали исследователи Н. Yu и соавт. из Китая. Пять пациенток были с вирильной формой ВДКН и 3 — с неклассической формой — все они получали низкие дозы глюкокортикоидов до и во время беременности. Фертильность пациенток, которые начали лечение в переходном возрасте, оказалась значительно выше (4/5 против 4/7). Четырем женщинам проводились реконструктивные операции на половых органах до беременности. Всем отобранным пациенткам выполняли кесарево сечение на 37—39-й неделе беременности. Средняя масса новорожденных при рождении  $3210 \pm 447$  г, а рост  $48 \pm 2$  см; у пациенток родились 8 детей, никому из них не поставили диагноз ВДКН. В итоге можно сказать, что медикаментозное и хирургическое лечение дает удовлетворительные результаты в увеличении фертильности и хороших исходов беременности у женщин с дефицитом 21-гидроксилазы. Также установлено, что низкие дозы глюкокортикоидов безопасны для беременных с ВДКН и для

плода. Дозу глюкокортикоидов необходимо тщательно регулировать во время беременности индивидуально в зависимости от уровня в сыворотке крови 17-ОНП [19].

### Ведение беременности у женщин с ВДКН

Клиническое состояние женщины должно регулярно оцениваться на протяжении всей беременности, чтобы не пропустить момент, когда необходимо увеличить дозу глюко- или минералокортикоидных препаратов. Чрезмерная тошнота, рвота, жажда соли и недостаточная прибавка массы тела — все эти факторы могут свидетельствовать о надпочечниковой недостаточности. Также необходимо проверять глюкозу плазмы крови, так как у беременных женщин с ВДКН чаще развивается гестационный сахарный диабет. Уровень свободного тестостерона у беременных женщин должен быть в диапазоне нормального, граничащего с высоким [20].

В качестве терапии следует применять преднизолон или гидрокортизон, так как дексаметазон не инактивируется плацентарной 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой II типа и, следовательно, может быть причиной снижения активности надпочечников плода и недостаточной прибавки массы тела. Во время родов роженица должна получать гидрокортизон в увеличенных дозах [20].

Женщинам с ВДКН, особенно если им выполнялись реконструктивные операции на наружных половых органах, следует проводить родоразрешение путем кесарева сечения. Такой вид родоразрешения должен быть приоритетным, так как у женщин с ВДКН таз чаще имеет андронидную форму, что может привести к черепно-тазовой диспропорции и дистоции [20].

### Заключение

Фертильность у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы, как известно, снижена. По сравнению с женской популяцией без ВДКН частота беременностей и число живорожденных детей резко снижены у пациенток с сольтеряющей формой ВДКН, умеренно снижены у женщин с вирильной формой и не снижены у женщин с неклассической формой.

Улучшение эндокринной функции, психического состояния и хирургические вмешательства могут способствовать повышению шансов рождаемости у этих пациенток.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

- Сазонова А.И. *Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2013.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов: Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016; (4, прил.): 8-19.

### REFERENCES

- Merke D.P., Cutler G.B. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2001; 30: 121-35.
- Merke D.P., Bornstein S.R., Avila N.A., Chrousos G.P. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 320-34.
- Speiser P.W., White P.C. Congenital adrenal hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 776-88.
- Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 650-67.
- Sazonova A.I. *Somatic Status and Metabolic Disorders in Adult Patients with Different Forms of VDKN: Diss.* Moscow; 2013. (in Russian)
- Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133-60.
- Homma K., Hasegawa T., Nagai T., Adachi M., Horikawa R., Fujiwara I. et al. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2643-9.
- Leihy M.W., Shaw G., Renfree M.B., Wilson J.D. Administration of 5-androstane-3,17 $\beta$ -diol to female tammar wallaby pouch young causes development of a mature prostate and male urethra. *Endocrinology.* 2002; 143: 2643-51.
- Claahsen-van der Grinten H.L., Stikkelbroeck N.M., Sweep C.G., Hermus A.R., Otten B.J. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 19(5): 677-85.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Molashenko N.V., Troshina E.A., Sazonova A.I., Uzhegova Zh.A. Clinical recommendations of the Russian Endocrinology Association: Diagnosis and treatment and prophylactic measures for congenital adrenal cortex dysfunction in patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016; (4, прил.): 8-19. (in Russian)
- Casteràs A., De Silva P., Rumsby G., Conway G.S. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009; 70(6): 833-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x.
- Deneuve C., Tardy V., Dib A., Mornet E., Billaud L., Charron D. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 207-13.
- Bidet M., Bellanne-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Tardy V., Billaud L., Laborde K. et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1570-8.
- Gourmelen M., Pham-Huu-Trung M.T., Bredon M.G., Girard F. 17-Hydroxyprogesterone in the cosyntropin test: results in normal and hirsute women and in mild congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol.* 1970; 90: 481-9.
- Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Golmard J.L., Tardy V., Morel Y. et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383.
- Hagenfeldt K., Janson P.O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisén L. et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (7): 1607-13.
- Kulshreshtha B., Marumudi E., Khurana M.L., Kriplani A., Kinra G., Gupta D.K. et al. Fertility among women with classical congenital adrenal hyperplasia: report of seven cases where treatment was started after 9 years of age. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24 (5): 267-72.
- Jääskeläinen J., Hippeläinen M., Kiekara O., Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79(8): 687-92.
- Yu H., Bian X.M., Liu J.T., Hu X.Y., Zhou Q. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47(9): 651-4.
- Witchel S.F. Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* 2012; 19: 489-96.

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 12.04.2017

## Клинические рекомендации

### АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК В АКУШЕРСТВЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)

Утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов 11.10.16, Ассоциацией акушерских анестезиологов-реаниматологов 03.10.16. Согласованы Министерством здравоохранения Российской Федерации 11.10.16.

#### *Авторы-составители:*

**Адамян Л.В.** — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии Факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета (г. Москва).

**Баялиева А.Ж.** — д.м.н., заведующая кафедрой анестезиологии, реаниматологии, медицины катастроф ГБОУ ВПО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (г. Казань).

**Белокриницкая Т.Е.** — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент КОО «Забайкальское общество акушеров-гинекологов» (г. Чита).

**Заболотских И.Б.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар), руководитель центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ ККБ № 2 МЗ КК (г. Краснодар).

**Куликов А.В.** — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (г. Екатеринбург).

**Лебединский К.М.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

**Мусаева Т.С.** — к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФБОУ ВО «КубГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар).

**Проценко Д.Н.** — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, главный (внештатный) анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москвы (г. Москва).

**Пырегов А.В.** — д.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

**Филиппов О.С.** — д.м.н., профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

**Ходжаева З.С.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

**Шаповалов К.Г.** — д.м.н., доцент, проректор по учебной работе ДПО ГБОУ ВПО ЧГМА, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Совета РОО «Забайкальское общество анестезиологов-реаниматологов» (г. Чита).

**Шифман Е.М.** — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, заслуженный врач Республики Карелия (г. Москва).

#### *Рецензент:*

**Артымук Н.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный

медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Сибирского федерального округа.

### **При разработке клинических рекомендаций использовались материалы:**

Рекомендации по проведению реанимационного мероприятия Европейского Совета по реанимации 2015, Национального Совета по реанимации (Россия), Пересмотр 2015, World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, World Allergy Organization, Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [1], Забайкальского общества акушеров-гинекологов, Забайкальского общества анестезиологов-реаниматологов [2].

### **Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи**

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2012 г. № 572н.

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.

### **Определение анафилаксии и анафилактического шока**

**Анафилаксия** — жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности.

**Анафилактическим шоком** (АШ) принято называть анафилаксию, сопровождающуюся выраженными нарушениями гемодинамики: снижением систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст., или на 30% от исходного уровня, приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах (согласно международным рекомендациям Всемирной организации аллергологов — World Allergy Organization, WAO).

Всемирная организация аллергологов (WAO) отмечает динамический рост числа анафилаксий у детей, подростков, беременных женщин и пожилых людей.

Вследствие сходства клинических проявлений анафилактических и анафилактоидных реакций и принципов терапии этих состояний Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии рекомендует применять термин «анафилаксия» вне зависимости от механизма развития гиперчувствительности. Термин «анафилактоидные реакции» более к применению не рекомендуется.

Механизмы развития:

- IgE-опосредованная реакция (анафилактическая реакция);
- прямая дегрануляция тучных клеток (анафилактоидная реакция).

### **Код по МКБ-10**

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.

T78.2 Анафилактический шок, неуточненный.

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

### **Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием**

Вид медицинской помощи: **специализированная медицинская помощь.**

Условия оказания медицинской помощи: **стационарно, амбулаторно.**

Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного: **экстренная.**

### **Эпидемиология**

Частота анафилаксии у беременных составляет 3—10 на 100 000 родов, показатель смертности от 1 до 10% [3, 4]. В 91% случаев причиной анафилактических реакций у взрослых являются лекарственные средства [5].

Столь широкий разброс данных обусловлен особенностями физиологических изменений при беременности и родах, а также трудностями в дифференциальной диагностике, которые возникают при эмболии околоплодными водами.

Отмечается преобладание анафилаксии у женщин вне зависимости от агента, послужившего причиной. Например, частота анафилаксии на латекс в группах акушерских и гинекологических больных составляет 50% всех реакций на латекс. Реакция на латекс развивается в пределах 30—60 мин [6]. Введение окситоцина может оказаться катализатором, поскольку маточные сокращения способствуют проникновению частиц латекса из матки в кровоток. Другой механизм — пере-

крестная реакция между синтетическим окситоцином и латексом, в которой сенсibilизация к латексу вслед за назначением окситоцина способствует быстрому распознаванию антигена, который вызывает анафилаксию [7].

Более 50% описания случаев анафилаксий, возникающих при оперативном родоразрешении, приходится на мышечные релаксанты. И хотя в подавляющем числе этих случаев был вовлечен сукцинилхолин, значимое количество приходится и на рокурониум, и на сугаммадекс с развитием тяжелой анафилактической реакции и смерти беременных во время операции кесарева сечения [8—10].

Из антибактериальных препаратов наиболее часто вызывают анафилаксию  $\beta$ -лактамы антибиотики, которые чаще всего вводят на этапе интраоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном родоразрешении [11—13]. Наиболее безопасен ванкомицин, который применяется в послеродовом периоде для лечения септических осложнений [14].

Частота анафилаксии при введении коллоидных растворов не отличается от общей популяции, но у рожениц и родильниц наибольшую частоту анафилаксии вызывают растворы желатина. В связи с этим у рожениц и родильниц их рекомендуют вводить только по жизненным показаниям [15].

В периоперационном периоде анафилактические реакции можно наблюдать также при применении опиатов (1,9%) и местных анестетиков (0,7%) [16].

### Влияние беременности на течение анафилаксии

Во время беременности резко возрастают концентрации эстрогена и прогестерона, которые считаются иммуномодулирующими гормонами. Прогестерон способствует активизации  $Th_2$  за счёт ингибирования  $Th_1$ , продукции цитокинов, индукции  $Th_2$  и интерлейкина 10. Эти изменения предотвращают отторжение плода. Плацента защищает плод от анафилактических реакций матери, так как не пропускает антитела к Ig E высокой молекулярной массы. Кроме того, высокая активность диаминооксидазы децидуальной оболочки плаценты катализирует оксидное дезаминирование гистамина и других аминов, высвобождающихся в процессе анафилаксии [17].

### Влияние анафилаксии на исходы беременности и родов для матери и плода

Асфиксия плода в случае анафилактического шока проявляется гемодинамической катастрофой у матери, так и хориоумбиликальной вазоконстрикцией вследствие высвобождения медиаторов анафилаксии.

При возникновении анафилаксии и анафилактического шока у матери в родах, у новорожденных регистрируются различная степень неврологического дефицита, ригидность конечностей, судорожные эквиваленты, поражение головного мозга, гипоксическая энцефалопатия.

Интранатальная и ранняя неонатальная смертности достигают 46% (**уровень C**) [18].

Профилактикой интранатальной гибели плода является быстрое начало лечения анафилаксии и немедленное родоразрешение (**уровень A**) [19—21].

### Клинические проявления

Клинические проявления анафилаксии чаще всего развиваются в течение нескольких минут — одного часа после взаимодействия с триггерным агентом.

Основные симптомы анафилаксии:

- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: резкое снижение АД, развитие острой сердечной недостаточности, нарушения ритма;
- нарушения со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, отек слизистой дыхательных путей;
- нарушение мозгового кровообращения, судороги, нарушение сознания;
- гастроинтестинальные симптомы (тошнота и рвота);
- состояние кожных покровов и слизистых: уртикарные высыпания, ангиоотеки, гиперемия, кожный зуд, на более поздних стадиях — бледность, холодный пот, цианоз губ;
- **отсутствие симптомов со стороны кожных покровов не исключает диагноз анафилаксии!**

Прочие симптомы:

- жалобы пациентки (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе;
- нарушения в других органах и системах: рвота, непровольная дефекация, мочеиспускание, метрорагия.

Сбор анамнеза в предоперационном осмотре играет важную роль в диагностике, необходимо детально

**Таблица 1. Степени выраженности клинических проявлений анафилаксии**

Степень	Проявления
I	Генерализованные кожные проявления: эритема, уртикарная сыпь ± ангионевротический отек
II	Умеренная полиорганная недостаточность: — кожные проявления; — гипотензия, выраженная брадикардия; — гиперреактивность бронхов (кашель, нарушения вентиляции)
III	Жизнеугрожающая ПОН, требующая интенсивной терапии: — коллапс, тахикардия или брадикардия, аритмия; — бронхоспазм. Кожные проявления могут отсутствовать или появиться только после стабилизации АД
IV	Остановка дыхания или кровообращения
V	Смерть в результате неэффективности СЛР

изучить наличие и характер аллергических реакций на лекарственные средства.

### Диагностика

Диагноз анафилаксии устанавливается на основании:

- клинической картины заболевания;
- обстоятельств, при которых возникла реакция;
- сведений анамнеза (наличие и характер аллергических реакций на лекарственные средства).

### Классификация состояния

В зависимости от характера течения АШ:

1. Острое злокачественное течение с возможным летальным исходом (С):

- острое начало;
- нарушение сознания вплоть до комы;
- быстрое падение АД (диастолическое до 0 мм рт. ст.);
- прогрессирование симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма;
- частая резистентность к терапии;
- неблагоприятный исход.

2. Острое доброкачественное течение — типичная форма АШ:

- нарушение сознания: оглушение или сопор;
- умеренные изменения сосудистого тонуса и признаки дыхательной недостаточности;
- хороший эффект от своевременной и адекватной терапии;
- благоприятный исход.

3. Затяжной характер течения:

- выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект;
- в последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ;
- возможна резистентность к терапии;
- нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит;
- характерно для АШ вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

4. Рецидивирующее течение:

- развитие повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов;
- часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия.

Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.

5. Абортивное течение:

- наиболее благоприятное;
- часто протекает в виде асфиксического варианта типичной формы АШ;
- минимальные нарушения гемодинамики;
- быстро купируется.

### Лабораторные методы исследования

Экстренная диагностика: анализ крови на сывороточную триптазу (через 1—4 ч после возникновения анафилактической реакции). Повышение уровня триптазы сыворотки ( $> 25$  мкг/л) с большей вероятностью предполагает аллергическую анафилаксию. Для определения уровня триптазы необходимо осуществить забор крови однократно (через 1—2 ч после возникновения симптомов) или трехкратно (в идеале): сразу; через 1—2 ч; через 24 ч после начала симптомов или при выписке (для определения фонового уровня триптазы, так как у некоторых людей она исходно повышена).

### Дифференциальный диагноз

- другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.);
- другие острые состояния, сопровождающиеся артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, ТЭЛА, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;
- вазовагальные реакции;
- психогенные реакции (истерия, панические атаки).

Другие состояния, которые у рожениц и родильниц могут имитировать анафилаксию:

- ларингиальный отек, обусловленный преэклампсией;
- ларингопатия, которая нарастает во время родов, в особенности к концу потужного периода, что даже увеличивает степень тяжести при оценке по шкале Mallampati [21];
- наследственный или ангионевротический отек беременных.

В то же время следует отметить, что изолированный отек голосовых связок при анафилаксии рожениц и родильниц встречается крайне редко.

Эмболия околоплодными водами сложна для дифференциальной диагностики с анафилаксией, тем более что проявлением последней может быть также коагулопатическое кровотечение, обусловленное гиперфибринолизом. При эмболии околоплодными водами, как правило, отсутствуют кожные проявления и бронхоконстрикция.

Синтетические аналоги окситоцина способны вызывать артериальную гипотонию и рефлекторную тахикардию, но при этом отсутствуют какие-либо другие симптомы, которые бы могли затруднить дифференциальную диагностику. В то же время возможен анафилактический шок на введение окситоцина и метилэргометрина [7, 22]. В литературе пока не описаны случаи анафилаксии, возникающие на введение карбетоцина [23—25].

Высокий или тотальный спинальный блок также можно принять за реакцию анафилаксии, но при этом на фоне артериальной гипотонии нет ни кожных проявлений, ни бронхоконстрикции. Наркотические анальге-



тики, введенные в эпидуральное пространство при обезболивании родов или при анестезии операции кесарева сечения, могут вызвать кожный зуд, тошноту, рвоту, общую слабость, респираторную депрессию. Следует помнить, что кожные высыпания и зуд являются первыми симптомами анафилаксии более чем в трети случаев у беременных и рожениц [26].

Токсичность местных анестетиков, чувствительность к которым у рожениц резко возрастает, также может имитировать анафилактический шок [27—29].

Дифференциальный диагноз при анафилаксии беременных, рожениц необходим с другими критическими состояниями, однако принципиальные правила оказания СЛР и последовательность мероприятий остаются неизменными во всех случаях.

### Модели пациентов

*Диагноз:* анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

*Возрастная категория:* взрослые.

*Вид медицинской помощи:* специализированная медицинская помощь.

*Условия оказания медицинской помощи:* стационарно, амбулаторно.

*Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного:* экстренная.

### Алгоритм проведения интенсивной терапии и реанимации у беременных и рожениц при анафилактическом шоке

Отсутствие симптомов со стороны кожных покровов не исключает диагноз анафилактического шока!

Профилактикой интранатальной гибели плода является быстрое начало лечения анафилаксии и немедленное родоразрешение (уровень рекомендаций А).

- 1. Позвать всех на помощь!**
- Максимально быстро освободить дыхательные пути.
- Уложить беременную на твердую поверхность.
- При беременности сроком от 20 недель и более наклонить пациентку на левый бок на 15° для предупреждения аортокавальной компрессии (можно подложить валик на уровне грудной клетки женщины, альтернативные варианты: использовать перевернутую спинку стула или сместить матку влево руками или кто-то подставляет колено) (**уровень 2+**) [30].
- Если пациентка на операционном столе — левый боковой наклон беременной может быть достигнут поворотом стола на 15° [31].
- Наклон удаляется при необходимости проведения дефибриляции!
- Ввести эпинефрин (адреналин) 0,5 мл (500 мкг) внутримышечно в дельтовидную мышцу или перед-

нюю или латеральную часть бедра (препарат первой линии лечения анафилаксии (**уровень А**) [32, 33]. При отсутствии реакции через 5 мин ввести повторно.

8. Максимально быстро транспортировать беременную в операционную для проведения дальнейших реанимационных мероприятий.

9. Инсуффляция кислорода со скоростью потока > 6 л/мин (предпочтительно 12—15 л/мин).

10. При тяжелых нарушениях гемодинамики у матери следует максимально быстро

выполнить кесарево сечение, поскольку даже последующая стабилизация материнской гемодинамики при анафилаксии не гарантирует восстановления плацентарной перфузии и оксигенации плода [32].

11. При тяжелой анафилаксии развивается гиперфибринолиз [33]. Последний обусловлен дегрануляцией тучных клеток с высвобождением триптазы, которая активирует как тканевую, так и мочевую типы плазминогена (tPA и scu-PA) [34].

**NB!** У беременных и рожениц в случае развития тяжелой анафилаксии важным элементом реанимационных мероприятий является экстренное родоразрешение [35, 36].

**При возможности выполнить ТЭГ (уровень С) [33].**

**При родоразрешении пациенток с анафилактическим шоком необходимо как можно раньше вводить антифибринолитические препараты, чтобы избежать массивной кровопотери интраоперационно и в послеродовом периоде (уровень С).**

12. Для инфузионной нагрузки применяют: подогретый (по возможности) 0,9% натрия хлорид или другой сбалансированный кристаллоидный раствор (500—1000 мл для пациента с нормотензией и 1000—2000 мл для пациента с артериальной гипотензией).

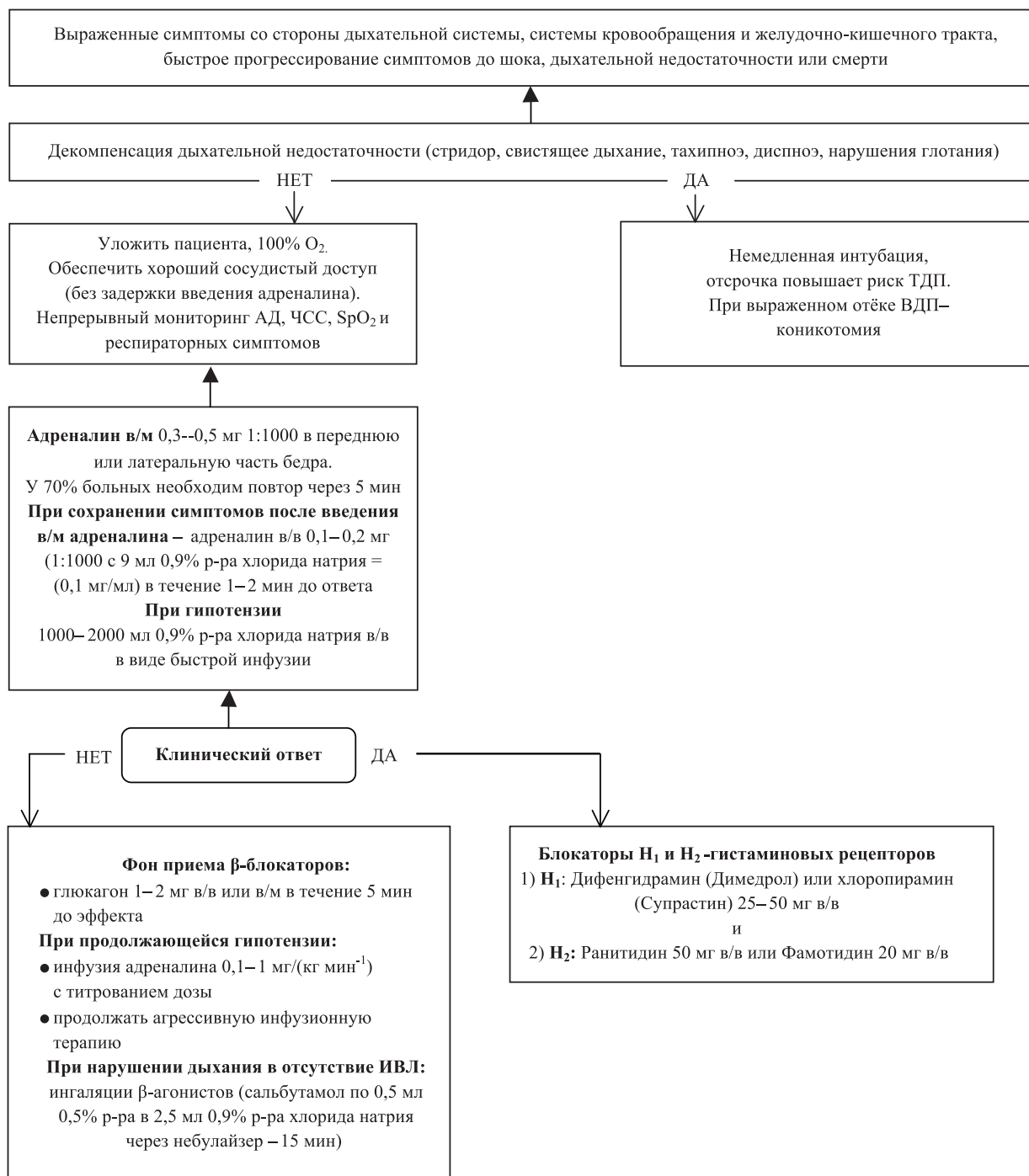
13. Кортикостероиды не относят к препаратам первой линии для лечения анафилаксии, их нельзя применять вместо эпинефрина, так как они не влияют на исход острой анафилаксии, но могут предотвратить вторую фазу реакций спустя 24—72 часа после начальных симптомов.

14. Антигистаминные препараты относят ко второй линии лечения анафилаксии из-за их воздействия на потенцируемую гистамином вазодилатацию и бронхоконстрикцию.

### Клинические и лабораторно-инструментальные показания к интубации и проведению ИВЛ

- Остановка сердца.
- Апноэ или брадипноэ (< 8 в минуту).
- Гипоксическое угнетение сознания.
- Поверхностное дыхание, аускультативное распространение зон «немых легких» при астматическо-обструктивном проявлении анафилаксии.
- Избыточная работа дыхания, истощение (усталость) основных и вспомогательных дыхательных мышц.

### Графическое представление (схема процесса) ведения пациентки с данным заболеванием или состоянием



6. Прогрессирующий цианоз и влажность кожного покрова.
7. Прогрессирующая тахикардия гипоксического генеза.
8. Прогрессирующий отек легких.
9. Прогрессирующая гипоксемия, рефрактерная к кислородотерапии.
10.  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. ( $< 65$  мм рт. ст. при потоке кислорода более 5 л/мин),  $SaO_2 < 90\%$ ,  $PaCO_2 > 55$  мм рт. ст., ЖЕЛ  $< 15$  мл/кг.

Показаниями к коникотомии являются невозможная вентиляция маской, невозможная интубация при

отеке, обструкции на уровне верхних дыхательных путей, и данный метод экстренной помощи обеспечивает оксигенацию временно.

#### Дефибрилляция

- Не противопоказана.
- Используйте тот же уровень энергии, как описано в протоколах ACLS (расширенная сердечно-легочная реанимация).
- Расположение лопастей, прокладок.
- Освободите грудную клетку.
- Адгезивные электроды.

- Удалите фетальный монитор.
- Не проводите мониторинг плода во время реанимации.

В случае несвоевременно начатой сердечно-легочной реанимации и запоздалом родоразрешении остановка сердца у беременной ухудшает исход для матери и плода.

**При остановке сердца у беременных ключевыми мероприятиями остаются высокоэффективная СЛР с ручным смещением матки, как можно ранний переход к расширенному реанимационным мероприятиям и родоразрешение, если не происходит быстрого восстановления спонтанного кровообращения (Европейский Совет по реанимации 2015, Национальный Совет по реанимации (Россия), пересмотр 2015).**

**При экстренном родоразрешении сразу после извлечения плода лечение проводится по тем же принципам, что и в общей практике.**

### Особенности сердечно-легочной реанимации у беременных

**Правило 1.** Необходимо помнить, что в реанимации нуждаются два пациента: мать и плод.

Несмотря на то что большинство случаев остановки сердца у беременных происходит в отделениях интенсивной терапии, реанимационные мероприятия редко оказываются успешными в связи со сложностями вследствие физиологических изменений, которые происходят во время беременности.

**Правило 2.** Необходимо помнить о существовании специфических факторов, присущих беременности, которые ухудшают выживаемость пациенток при проведении сердечно-легочной реанимации [37].

К ним относятся:

- анатомические изменения, осложняющие поддержку проходимости дыхательных путей и выполнение интубации трахеи;
- ларингеальный отек;
- возрастающее потребление кислорода и быстрое развитие ацидоза;
- сниженная функциональная остаточная емкость легких, приводящая к быстрой десатурации;
- высокая вероятность легочной аспирации;
- уменьшение площади грудины и комплайнса системы грудная клетка — легкие вследствие гипертрофии молочных желёз, повышенного уровня стояния диафрагмы и количества внесосудистой воды в легких;
- увеличение рёберного угла за счёт беременной матки.

**Правило 3.** Принять меры к устранению синдрома аортокавальной компрессии: выполнить смещение матки влево и удалить все внешние и внутренние устройства для мониторинга плода (**уровень В**) [35—37].

В третьем триместре наиболее значимой причиной, затрудняющей выполнение сердечно-легочной реанимации у беременных женщин, является компрессия ниж-

ней полой вены беременной маткой и, как следствие, ухудшение венозного возврата в положении женщины на спине. Эти факторы усугубляются при ожирении. Аортокавальная компрессия существенным образом изменяет эффективность наружного массажа сердца.

В положении на спине дополнительным фактором становится компрессия нижней полой вены беременной маткой, что затрудняет венозный возврат и снижает сердечный выброс. Сердечный выброс во время закрытого массажа сердца только при сердечно-легочной реанимации составляет примерно 30%. Сердечный выброс у беременной женщины, лежащей на спине, снижается еще на 30—50% вследствие аортокавальной компрессии [20]. В связи с этим сердечного выброса при непрямом массаже у беременной женщины в этой ситуации может не быть вообще! Естественно, что именно эти факты являются основанием для **включения операции кесарева сечения в комплекс реанимационных мероприятий, проводимых беременной женщине при остановке сердца.**

**Правило 4.** Принимать решение о кесаревом сечении в такой ситуации трудно! Найдите для себя ответы на следующие вопросы:

- Прошли ли 3-4 минуты после остановки сердца?
- Есть ли ответ на проводимые у женщины реанимационные мероприятия?
- Были ли реанимационные мероприятия оптимальными и нельзя ли их улучшить?
- Имеется ли состояние, которое можно сразу же купировать (например, судороги)? Если это так, то выполнение кесарева сечения, может быть, и не показано.

**Правило 5.** При зафиксированной остановке сердца у беременной в зависимости от срока гестации:

- менее 20 недель — срочное КС можно не проводить, так как маловероятно, что беременная матка влияет на сердечный выброс;
- 20—23 недели — срочная гистеротомия для сохранения жизни матери, но не плода;
- более 24 недель — срочная гистеротомия для спасения жизни матери и плода.

**Акушерская и неонатальная бригады должны немедленно подготовиться к экстренному кесареву сечению:**

- Если в течение 4 минут выполнения реанимационных мероприятий нет эффекта, следует готовиться к выполнению экстренного кесарева сечения.
- Желательно извлечение плода в течение первых 5 минут от начала реанимационных мероприятий.

**Преимущества раннего родоразрешения** [38, 39]:

- Купирование аортокавальной компрессии, повышение венозного возврата и сердечного выброса.
- Улучшение вентиляции — повышение функциональной остаточной ёмкости и улучшение оксигенации.
- Снижение потребности в кислороде.
- Снижение продукции CO<sub>2</sub>.
- Повышение выживаемости матери и плода.

**Почему показано экстренное родоразрешение?**

- Повреждение мозга у матери может начаться уже через 4—6 минут.
- Что хорошо для матери, обычно хорошо и для ребёнка.
- В течение 5 минут ребёнок еще не слишком страдает.
- Со временем закрытый массаж становится все менее эффективным.
- До родоразрешения сердечно-легочная реанимация в большинстве случаев оказывается совершенно неэффективной [40].
- Значительное количество сообщений о «возвращении матери к жизни» после родоразрешения [41].

**Информационная справка**

Обычно подобная ситуация требует начала гистеротомии в первые **4 мин** после остановки сердца.

При сроке беременности более **30 недель** положительные исходы для плода наблюдаются даже при родоразрешении, которое имеет место более чем через **5 мин** после остановки сердца.

Ретроспективное когортное исследование показало, что случаи выживаемости новорождённых имеют место даже при родоразрешении в течение 30 мин после остановки сердца матери [42]. Описано лишь несколько случаев КС во время клинической смерти в рекомендуемый 5-минутный промежуток времени. Описаны случаи успешной реанимации матери при выполнении КС в течение 15 мин после остановки сердца [43].

- Если срочное КС невозможно выполнить в течение 5 мин интервала, то необходимо подготовить все необходимое для родоразрешения по ходу реанимации (**уровень В**) [44].

**Особенности кесарева сечения на умирающей роженице [45]**

- Начинать в течение 4 минут, извлечение плода за 5 минут.
- Может помочь, даже если выполнено позже.
- Вазопрессоры не увеличивают маточно-плацентарный кровоток после остановки сердца [19].
- Необходимо всегда иметь экстренный набор для кесарева сечения [46].
- Операцию выполняют в палате, на месте [47, 48].
- Инфекция: без подготовки, без укладывания операционного белья, использование антибиотиков после кесарева сечения [49].
- В операционную переводят ПОСЛЕ родоразрешения [50, 51].
- Применяют нижнесрединную лапаротомию.
- Будьте готовы к гипотонии матки и массивному акушерскому кровотечению.

**Организационные принципы оказания помощи**

- Не перемещайте пациентку [50].
- Скорость: обученные акушеры плюс набор инструментов для кесарева сечения [52].
- Реанимация новорождённого: персонал и оборудование.
- Гемостаз: ушивание матки, тампонада, введение раствора окситоцина непосредственно в миометрий,

атония матки в этой ситуации обычное явление [53].

**Обучение сердечно-легочной реанимации у беременных обязательно для всех медработников акушерских клиник и родильных отделений [51].**

**Прогноз**

Анафилаксия во время беременности сопряжена с повышенным риском летальности и гипоксической/ишемической энцефалопатии как для матери, так и для плода.

Чётких статистических данных по исходам анафилактического шока у беременных нет. Конфиденциальные расследования материнской смертности и критических состояний в связи с анафилаксией в Шотландии и Дублине дали соотношение “near miss” и материнской летальности 56:1 и 79:1.

Анафилаксия у беременной является фактором риска неонатальной заболеваемости и смертности даже при благоприятном клиническом исходе у матери. Основная причина — нарушение маточной перфузии и острая гипоксия плода. Гибель плода может произойти антенатально, интранатально или отсроченно из-за тяжёлого гипоксического поражения головного мозга. По данным конфиденциального запроса (СЕМАСН; 2007), при анафилаксии у матерей в Великобритании 54% младенцев были живорождёнными, однако 28% этих детей умерли в раннем неонатальном периоде.

Небольшая частота анафилаксии у беременных затрудняет выработку оптимальной лечебной стратегии и не позволяет подвести доказательную базу под наши рекомендации. По этой причине текущие протоколы основываются отчасти на описании случаев и рекомендациях экспертов.

**Критерии (индикаторы) качества оказания медицинской помощи**

**1. Событийные** (смысловые, содержательные, процессные) **критерии качества:**

- Проведена оценка риска анафилактической (анафилактоидной) реакции.
- Проведение профилактики при отягощенном аллергологическом анамнезе.
- Проведена дифференциальная диагностика анафилактического шока.
- При анафилактическом шоке применен адреналин.
- Проведена кислородотерапия и по показаниям ИВЛ.
- Мониторинг АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, ЭКГ, рентгенограмма легких.
- Соблюдены правила проведения сердечно-легочной реанимации у беременных женщин (устранение аортокавальной компрессии, проведено родоразрешение).
- Проведена оценка состояния плода.

**2. Временные критерии качества:**

- Введение адреналина в первые 5 мин после развития клиники анафилактического шока.

Клинические рекомендации

- Немедленное начало инфузионной терапии кристаллоидами.
  - Немедленное прекращение введения триггерного препарата (вызвавшего аллергическую реакцию).
  - Родоразрешение при регистрации остановки сердечной деятельности и неэффективности сердечно-легочной реанимации в течение 5 мин.
3. Результативные критерии качества:
- Устранение симптомов аллергической реакции.
  - Устранение шока (АД систолическое более 90 мм рт. ст.).
  - Восстановление сердечной деятельности (синусового ритма).
  - Восстановление сознания.
  - Отсутствие признаков бронхоспазма и/или ОРДС.
  - Прекращение ИВЛ.

**Приложения**

**Таблица 2. Оценка уровня доказательств и их силы проводилась согласно Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system — система градации и оценки качества рекомендаций**

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведенные, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не несут доверительного характера	Случай—контроль	D

**Таблица 3. Алгоритм и дозировки введения препаратов для лечения анафилаксии**

Первая линия терапии		
Эпинефрин 1:1000 (в/м), повтор через 5 мин при отсутствии реакции 500 мкг (0,5 мл)	Эпинефрин в/в титрованием по 50 мкг (0,05 мл) в разведении на 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида по 50 мкг до стабилизации гемодинамики	Инфузионная нагрузка 500—1000 мл при нормотензии, 1000—2000 мл при гипотензии
Вторая линия терапии		
Хлорпирамин (в/м или медленно в/в) — противопоказан при беременности, применяется после родоразрешения или в случае планирования прерывания беременности 25—50 мг	Гидрокортизон (в/м или медленно в/в) 200 мг	

Примечание. Эпинефрин (адреналин) является «золотым стандартом» в лечении анафилаксии [54]. Тем не менее болюсное введение адреналина в дозе 10—20 мкг снижает маточный кровоток на 30—40% [55].

**Таблица 4. Содержимое укладки для оказания экстренной помощи при анафилактическом шоке в акушерском стационаре**

Лекарственные средства	Расходные материалы
— Эпинефрин (1 упаковка); — Натрия хлорид 0,9% 500 мл (пакет)	— Венюли 14, 16, 18, 20 G; — система для инфузии; — шприцы 5 мл, 10 мл; — лейкопластырь; — набор для инсуффляции кислорода; — мешок АМБУ; — орофарингеальный воздуховод

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Клинические рекомендации по профилактике и лечению анафилаксии Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2015 г. <http://far.org.ru/recomendation>
2. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Анафилактический шок в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). Чита; 2016
3. Мусаева Т.С., Заболотских И.Б. Анафилаксия: от протокола лечения к протоколу профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (1): 48-55.
4. Hepner D.L., Castells M., Mouton-Faivre C., Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth. Analg.* 2013; 117: 1357-67.
5. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers Working Group of the Resuscitation Council (UK), January 2008. Annotated with links to NICE guidance July 2012. Review Date: 2016.
6. Péér L., Brezis M.L., Shalit M. Evaluation of a prospectively administered written questionnaire to reduce the incidence of suspected latex anaphylaxis during elective cesarean delivery. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2014; 23: 335.
7. Ogata J., Minami K. Synthetic oxytocin and latex allergy. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98: 845-6.
8. Stannard L., Bellis A. Maternal anaphylactic reaction to a general anaesthetic at emergency caesarean section for fetal bradycardia. *BJOG*. 2001; 108: 539-40.
9. Schatz M., Dombrowski M.P. Anaphylaxis in pregnant and breastfeeding women. Up to Date [online]. Last updated 2015 Feb 10. Available from URL: [http://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-in-pregnant-and-breastfeeding-women?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-in-pregnant-and-breastfeeding-women?source=see_link)
10. Menendez-Ozcoidi L., Ortiz-Gomez J.R., Olaguibel-Ribero J.M.,

- Salvador-Bravo M.J. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia*. 2011; 66: 217-9.
11. Godai K., Hasegawa-Moriyama M., Kuniyoshi T. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109: 216-8.
  12. Khan R., Anastasakis E., Kadir R.A. Anaphylactic reaction to ceftriaxone in labour. An emerging complication. *J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 28: 751-3.
  13. Sengupta A., Kohli J.K. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34: 252-4.
  14. Lamont R.F., Sobel J., Kusanovic J.P. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for cesarean section. *BJOG*. 2011; 118: 193-01.
  15. Karri K., Raghavan R., Shahid J. Severe anaphylaxis to volplex, colloid during cesarean section: a case report and review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2009; 374: 91.
  16. Hepner D.L., Castells M., Mouton-Faivre C., Dewachter P. Anaphylaxis in the clinical setting of obstetric anesthesia: a literature review. *Anesth. Analg.* 2013; 117: 1357-67.
  17. Woidacki K., Zenclussen A.C., Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front. Immunol.* 2014; 5: 231.
  18. Vatsgar T.T., Ingebrigtsen O., Fjose L.O., Wikstrøm B., Nilsen J.E., Wik L. Cardiac arrest and resuscitation with an automatic mechanical chest compression device (LUCAS) due to anaphylaxis of a woman receiving caesarean section because of preeclampsia. *Resuscitation*. 2006; 68: 155-9.
  19. Vanden Hoek T.L., Morrison L.J., Shuster M., Donnino M., Sinz E., Lavonas E.J., Jeejeebhoy F.M., Gabrielli A. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: S8; 29-61.
  20. Dijkman A., Huisman C.M., Smit M., Schutte J.M., Zwart J.J., van Roosmalen J.J., Oepkes D. Cardiac arrest in pregnancy: increasing use of perimortem caesarean section due to emergency skills training? *BJOG*. 2010; 117: 282-7.
  21. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia an Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016; 124 (2): 01-31.
  22. Draisci G., Nucera E., Pollastrini E., Forte E., Zanfini B., Pinto R., Patriarca G., Schiavino D., Pietrini D. Anaphylactic reactions during cesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2007; 16: 63-7.
  23. Shimo T., Nishiike S., Masuoka M., Seki S., Tsuchida H. Intraoperative anaphylactic shock induced by methylethylgometrine and oxytocin. *Masui*. 2006; 55: 447-50.
  24. Lin M.C., Hsieh T.K., Liu C.A. et al. Anaphylactoid shock induced by oxytocin administration — a case report. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2007; 45: 233-6.
  25. Pant D., Vohra V.K., Pandey S.S., Sood J. Pulseless electrical activity during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a case report of severe anaphylactic reaction to Syntocinon. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2009; 18: 85-8.
  26. Mulla Z.D., Ebrahim M.S., Gonzalez J.L. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 55-9.
  27. Hawkins J.L., Chang J., Palmer S.K., Gibbs C.P., Callaghan W.M. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979—2002. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117: 69-74.
  28. Kroigaard M., Garvey L.H., Gillberg L., Johansson S.G., Mosbech H., Florvaag E. et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007; 51: 655-70.
  29. Harper N.J., Dixon T., Dugué P., Edgar D.M., Fay A., Gooi H.C. et al. Working Party of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009; 64: 199-211.
  30. Mhyre J.M., Tsen L.C., Einav S., Kuklina E.V., Leffert L.R., Bateman B.T. Cardiac arrest during hospitalization for delivery in the United States, 1998—2011. *Anesthesiology*. 2014; 120: 810-8.
  31. Zwart J.J., Richters J.M., Ory F., de Vries J.I., Bloemenkamp K.W., van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008; 115: 842-50.
  32. Hui D., Morrison L.J., Windrim R., Lausman A.Y., Hawryluck L., Dorian P., Lapinsky S.E., Halpern S.H., Campbell D.M., Hawkins P., Wax R.S., Carvalho J.C., Dainty K.N., Maxwell C., Jeejeebhoy F.M. The American Heart Association 2010 guidelines for the management of cardiac arrest in pregnancy: consensus recommendations on implementation strategies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011; 33: 858-63.
  33. Iqbal A., Morton C., Kong K.L. Fibrinolysis during anaphylaxis, and its spontaneous resolution, as demonstrated by thromboelastography. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 168-71.
  34. Parashchanka A., Wyffels P.A., Van Limmen J.G., Wouters P.F. Anaphylactic shock and hyperfibrinolysis measured with thromboelastography. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2011; 62: 207-11.
  35. Vanden Hoek T.L., Levy D.M. Emergency Caesarean Section: best practice. *Anaesthesia*. 2006; 61: 786-91.
  36. Kinsella S.M. Lateral tilt for pregnant women: why 15 degrees? *Anaesthesia*. 2003; 58: 835-6.
  37. Plante L.A. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1516.
  38. Chaudhuri K., Gonzales J., Jesurun C.A., Ambat M.T., Mandal Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2008; 17: 350-7.
  39. Banks A. Maternal resuscitation: plenty of room for improvement. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2009; 17: 289-91.
  40. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: *Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005: P.1965.
  41. Mhyre J.M., Tsen L.G., Einav S., Kuklina E.V., Leffert L.R., Bateman B.T. Cardiac arrest during hospitalization for delivery in the United States, 1998—2011. *Anesthesiology*. 2014; 120: 810-8.
  42. Jeejeebhoy F.M. Management of cardiac arrest in pregnancy. A systematic review. *Resuscitation*. 2011; 82: 801-9.
  43. Suresh M. Cardiopulmonary resuscitation and the parturient. *Best Pract. Research Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 24: 383-400.
  44. Lipman S., Cohen S., Einav S., Jeejeebhoy F., Mhyre J.M., Morrison L.J., Katz V., Tsen L.C., Daniels K., Halamek L.P., Suresh M.S., Arafeh J., Gauthier D., Carvalho J.C.A., Druzin M., Carvalho B. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Management of Cardiac Arrest in Pregnancy. *Anesth. Analg.* 2014; 118: 1003-16.
  45. Jeejeebhoy F.M., Zelop C.M., Lipman S., Carvalho B., Joglar J., Mhyre J.M., Katz V.L., Lapinsky S.E., Einav S., Warnes C.A., Page R.L., Griffin R.E., Jain A., Dainty K.N., Arafeh J., Windrim R., Koren G., Callaway C.W. On behalf of the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Cardiovascular Diseases in the Young, and Council on Clinical Cardiology. Cardiac Arrest in Pregnancy A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132: 1-21.
  46. Whitty J.E. Maternal cardiac arrest in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2002; 45: 377-92.
  47. Patil V., Jigajinni S., Wijayatilake D.S. Maternal critical care: 'one small step for woman, one giant leap for womankind'. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2015; 28: 290-9.
  48. Katz V., Balderston K., De Freest M. Perimortem cesarean delivery: Were our assumptions correct? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192: 1916-20.
  49. Cohen S.E., Andes L.C., Carvalho B. Assessment of knowledge regarding cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2008; 17: 20-5.
  50. Stringer M., Brooks P.M., King K., Biesecker B. New guidelines for maternal and neonatal resuscitation. *J.O.G.N.N.* 2007; 36 (6): 624-35.
  51. Farah R., Stiner E., Zohar Z., Zveibil F., Eisenman A. Cardiopulmonary resuscitation surprise drills for assessing, improving and maintaining cardiopulmonary resuscitation skills of hospital personnel. *Eur. J. Emerg. Med.* 2007; 14: 332-6.
  52. Arendt K.W. Hughes Lecture. What's new in maternal morbidity and mortality? *IJOA*. 2016; 26: 59-70.
  53. Rachke R.A. Advanced cardiac life support of the pregnancy patient. In: *Foley M.R., Strong T.H., Garite T.J., eds. Obstetric Intensive Care Manual*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011: 199-212.
  54. Adriaensens I., Vercauteren M., Soetens F., Janssen L., Leysen J., Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2013; 22: 231-42.
  55. Kroigaard M., Garvey L.H., Gillberg L. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007; 51: 655-70.

# Материалы V Снегирёвских чтений, посвящённых 170-летию со дня рождения В.Ф. Снегирёва (Москва, 27 февраля — 1 марта 2017 г.)

## Секция молодых исследователей

Науменко Н.С., Белова А.В., Асцатурова О.Р., Никонов А.П.

### РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ТОКСОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В Г. МОСКВЕ

ФБГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

Токсоплазмоз — это протозойное заболевание человека и животных, вызываемое облигатным внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, для которого свойственно преимущественно хроническое латентное течение. Одной из важных проблем токсоплазменной инфекции является вопрос о частоте инфицированности беременных женщин и новорождённых. Для беременных женщин свойственна физиологическая иммуносупрессия, что повышает вероятность развития инфекционных и вирусных заболеваний. Группу риска по реализации внутриутробной токсоплазменной инфекции составляют серонегативные беременные. Результатом первичного инфицирования во время беременности могут стать неблагоприятные её исходы: прерывание беременности в ранние сроки, внутриутробное инфицирование, мертворождение, повреждения головного мозга плода с формированием физической и умственной отсталости, поражение органов зрения.

**Целью** данного исследования явилось определение распространённости токсоплазмоза среди беременных женщин в Москве для оптимизации подходов к диагностике и профилактике инфицирования плода.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование в период с декабря 2015 по декабрь 2016 г. Выбраны случайным образом 420 беременных среди женщин, которые пришли на свой первый дородовой визит в государственные женские консультации Москвы. Из 420 пациенток 390 (93%) были обследованы на токсоплазмоз. Данные медицинской документации 390 женщин, прошедших скрининговое обследование на выявление антител IgG и IgM к *Toxoplasma gondii*, были ретроспективно рассмотрены. Дополнительные данные получены с помощью структурированного вопросника, разработанного авторами исследования.

В запрашиваемую информацию, содержащуюся в анкете, входили возраст, гестационный срок, паритет.

Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

**Полученные результаты.** У 109 (27,9%) из 390 обследованных беременных женщин обнаружены IgG к *Toxoplasma gondii*, тогда как у 281 (72,1%) результаты были отрицательными. Острый токсоплазмоз (IgG-IgM+) при первичном обследовании не выявлен ни у одной пациентки. При последующем наблюдении серонегативных беременных случаев сероконверсии также не наблюдалось.

Женщины 24—29 и 30—35 лет составляли большую часть когорты ( $n = 179$ , или 45,9%, и  $n = 141$ , или 36,2% соответственно).

Отмечается более высокая распространённость токсоплазмоза в старших возрастных группах. Самые высокие уровни серопозитивности зафиксированы в возрастной группе 30—35 лет и 36—41 год (30,5 и 29,5% соответственно).

**Заключение.** В Российской Федерации в соответствии с приказом Минздрава РФ от 01.11.12 № 572н все беременные подлежат серологическому скринингу на токсоплазмоз дважды за беременность — в I и III триместрах.

Согласно нашим результатам, серопозитивность к *T. gondii* беременных женщин в Москве невысока (27,9%) и соответствует низкому уровню распространённости (10—30%). Схожие показатели регистрируются в Северной Америке, Юго-Восточной Азии, Северной Европе. Средний уровень распространённости (30—50%) отмечается в странах Центральной и Южной Европы, а высокий уровень — в странах Южной Америки и тропических странах Африки. Стоит отметить, что в странах с низким уровнем распространённости токсоплазмоза рутинное обследование беременных не производится ввиду низкой частоты встречаемости заболевания и экономической неэффективности. Ежемесячный тщательный скрининг проводится только в некоторых странах со стабильно высокими показателями инфицированности, например во Франции (44%) и Австрии (31,5%).

Исходя из общемировых тенденций и учитывая низкую распространённость токсоплазмоза, следует

рассмотреть вопрос о целесообразности проведения рутинного обследования беременных женщин в Москве. Более обоснованным подходом к профилактике врожденного токсоплазмоза представляется выявление групп риска (серонегативные пациентки) на этапе пла-

нирования беременности. Также особое внимание необходимо уделять санитарно-просветительской работе с целью информирования женщин о путях передачи токсоплазменной инфекции и эффективных мерах бытовой профилактики.

*Сачкова А.Н.*

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ПОМОЩЬЮ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

*Реализация репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями является значимой проблемой. Агрессивная терапия повышает выживаемость онкобольных, однако вызывает полное истощение овариального резерва. Предложена аутотрансплантация криоконсервированной ткани яичников для восстановления фертильности, которая к настоящему времени способствовала рождению 42 здоровых детей. Вместе с тем существуют определенные риски и нерешенные вопросы, которые требуют дальнейшего изучения и совершенствования.*

*Realization of reproductive function is a significant problem in women with oncological diseases. Aggressive therapy improves survival of cancer patients, but it causes almost complete depletion of ovarian reserve. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, which contributed to the birth of 42 babies, is proposed for preservation and restoration of fertility. At the same time there are certain risks and unresolved issues that require further studying and improving.*

В настоящее время 24,6 млн населения в мире страдает онкологическими заболеваниями. Из них около 15% случаев приходится на пациентов моложе 55 лет; 10% женщин с раком находятся в репродуктивном возрасте, 80—90% из них выживают благодаря новым высокотехнологичным методам диагностики и лечения. Увеличение числа женщин репродуктивного возраста, имеющих или перенесших онкологические заболевания, желание этих пациенток реализовать свою репродуктивную функцию делает актуальным развитие технологий, обеспечивающих сохранение фертильности у таких пациенток.

**Целью** исследования является оценка эффективности восстановления репродуктивной функции женщин с онкологическими заболеваниями с использованием аутотрансплантации криоконсервированной овариальной ткани.

**Материалы и методы:** изучение иностранных и российских литературных источников с использованием поисковых систем PubMed, eLibrary, ClinicalKey.

**Результаты.** Многочисленные исследования показали, что радио-, химиотерапия и оперативное лечение приводят к истощению овариального резерва. Сохранение генетического материала у женщин с онкологическими заболеваниями возможно с использованием криоконсервации эмбрионов, зрелых и незрелых ооцитов, а также яичниковой ткани. В случае онкологических пациентов требуется надежный способ для временного сохранения гамет, а именно криоконсервация овариальной ткани.

Криоконсервации ткани яичника (КТЯ) подвергается только кортикальный слой. КТЯ в отличие от криоконсервации ооцитов имеет ряд преимуществ, так как может быть произведена в любой день овариального цикла, позволяет вовремя начать терапию, не требует

предварительной стимуляции яичника, а также позволяет восстановить репродуктивную и эндокринную функцию яичника. Эта методика показана пациенткам с гормоночувствительными опухолями и является единственно возможным способом сохранения фертильности девочкам в препубертатном периоде. После ортотопической аутотрансплантации восстанавливается овуляторная функция яичников, а также возможно наступление спонтанной беременности. До сих пор аутотрансплантация яичниковой ткани, согласно последним рекомендациям, считается экспериментальным методом, но тем не менее с помощью этой технологии уже родились 42 здоровых ребенка.

Изучена группа женщин с онкологическим анамнезом и со сниженным овариальным резервом после лечения, которым была произведена ортотопическая аутотрансплантация витрифицированной овариальной ткани. Исследования гормонального статуса и данные УЗИ через 3—4 мес после трансплантации показали тенденцию к восстановлению овариального резерва. Также получены данные об успешной гетеротопической аутотрансплантации ткани яичника с восстановлением функции яичника.

Существует ряд нерешенных вопросов: риск аутотрансплантации малигнизированных клеток, срок жизнеспособности яичникового трансплантата, генетическая и функциональная целостность половых клеток и тканей, подвергшихся воздействию криопротекторов и других агентов.

**Заключение.** Криоконсервация ткани яичников с последующей аутотрансплантацией может применяться у женщин для сохранения репродуктивной функции после химио- и радиотерапии по поводу онкологических заболеваний. Эта технология позволяет вовремя начать противоопухолевую терапию, не требует сти-



муляции яичников и может выполняться в любой день цикла, вместе с тем метод требует дальнейшей разработки и усовершенствования для внедрения его в рабо-

ту онкологических, гинекологических и репродуктологических клиник.

**Мурашко А.В., Красильщиков И.М., Беришвили Т.З.**

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДОВ У ЖЕНЩИН С ХОЛЕСТАЗОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

*В исследовании проведен анализ зависимости изменений кардиотокографии, данных ультразвукового исследования плода и показателей доплерометрии от уровня желчных кислот в биохимическом анализе крови у беременных с гестационным холестазом.*

*The study analyzes changes depending CTG, fetal ultrasound and indicators of dopplerometry the level of bile acids in the biochemical analysis of blood of pregnant women with gestational cholestasis.*

По данным литературы, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) составляет 21% от всех заболеваний печени, ассоциированных с патологией беременности. ВХБ встречается приблизительно в 1 из 500 случаев всех беременностей. Частота встречаемости данной патологии во время беременности определяется географическими и этническими различиями и колеблется в пределах 9,2—24% в южноамериканских странах, составляя в России до 2%, что совпадает с данными Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева за 2016 г., 0,1—3% случаев среди беременных в Австралии, около 1% в Европе. Актуальность данной проблемы обусловлена риском осложнений со стороны плода у беременных с ВПХ. По данным зарубежных и отечественных авторов, при ВПХ частота преждевременных родов составляет 11,7%; гипоксия плода во время беременности и в родах встречается в 24,8% случаев; анте- и интранатальная гибель плода — в 0,4% случаев.

Задачи исследования: определить уровень желчных кислот, оценить состояние плода у женщин с ВХБ.

**Цель:** провести сравнительный анализ кардиотокографического исследования (КТГ), данных ультразвукового исследования (УЗИ), доплерографии и биохимического анализа крови на определение уровня желчных кислот как возможного маркера патологического состояния плода у пациенток с холестазом.

**Материалы и методы.** Проведено исследование и расшифровка данных КТГ (по Демидову, Фишеру, Савельевой), УЗИ, доплерографии и биохимического анализа крови. В настоящее исследование были включены 20 женщин на сроке беременности 32—38 нед в возрасте от 27 до 46 лет, у 3 (15%) из которых в анамнезе было указание на патологию гепатобилиарной системы. Из 20 обследованных первобеременных 5 (25%) женщин, повторнобеременных 15 (75%), первые предстоящие роды у 7 (35%) женщин, повторнородящих — 13 (65%) женщин. Беременность наступила самопроизвольно у 18 (90%) женщин, у 2 (10%) беременность наступила в результате экстракорпорального оплодо-

творения (ЭКО), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у 20 (100%) женщин. Осложнения течения настоящей беременности у обследуемой группы женщин распределились следующим образом: осложнения I триместра беременности у 7 (35%) женщин, из них угрожающий выкидыш наблюдался у 3 (42,86%), холестаз беременных — у 2 (28,57%), рвота беременных легкой степени — у 2 (28,57%); осложнения II триместра беременности: угроза прерывания беременности — у 3 (15%); осложнения III триместра беременности отмечалось у 11 (55% от числа всех обследованных женщин), из них преэклампсия у 3 (27,27%), угроза преждевременных родов у — 3 (27,27%), холестаз беременных был диагностирован у 5 (45,46%) женщин. Все женщины (20 беременных), включенные в исследование, предъявляли жалобы, косвенно указывающие на наличие внутрипеченочного холестаза, в связи с чем наряду с определением уровня печеночных ферментов им было проведено определение уровня желчных кислот. С целью оценки состояния плода всем женщинам проводили КТГ и УЗИ с доплерометрией.

**Результаты.** Подъем уровня желчных кислот в биохимическом анализе крови выше допустимой нормы для беременных (7 ммоль/л) выявлен у 80% обследованных женщин. По результатам КТГ у 15% беременных выявлена начальная стадия гипоксии плода, у 85% беременных патологии при КТГ не наблюдалось. По результатам УЗИ плода у 15% обследованных был выявлен синдром задержки развития плода I степени, симметричная форма, у 25% обследованных наблюдалось умеренное маловодие. По данным доплерографического исследования в 100% случаев показатели кровотока ФП и МП находились в пределах нормальных значений.

**Заключение.** Выявлена высокая зависимость (80%) между симптомами холестаза и повышением уровня желчных кислот в крови у беременных женщин. В результате исследования не выявлена корреляция между степенью повышения уровня желчных кислот и изменением показателей КТГ, УЗИ и доплерографии.

*Худолей Е.П., Тарасенко Ю.Н., Гаврилова Т.В., Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А.*  
**ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ТАЗОВОГО ПРОЛАПСА С ЭЛОНГАЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

*Произведено хирургическое лечение 83 пациенток с тазовым пролапсом и элонгацией шейки матки. В основной группе 47 пациенткам выполнена предложенная нами трансобтураторная цервикосуспензия сетчатым имплантатом, в контрольной группе из 36 женщин — манчестерская операция. Обследование пациенток проводили через 1, 3, 6, 12 и 24 мес после операции. Предложенная модификация манчестерской операции технически проста в выполнении, не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями, позволяет восстановить топографию органов малого таза и их нарушенные функции.*

*83 patients with pelvic prolapse with elongation of the cervix was carried out surgical treatment. In the main group of 47 patients was performed transobturator proposed servicessince mesh implant, in the control (36 women) — Manchester operation. Examination of patients was performed after 1, 3, 6, 12 and 24 months after surgery. Proposed modification of the Manchester operation is technically simple to implement, is not accompanied by severe postoperative complications, allows to restore the topography of the pelvic organs and impaired functions.*

Согласно данным различных авторов, доля тазового пролапса среди гинекологических заболеваний, требующих хирургической коррекции, достигает 28—38,9%. Основными методами коррекции генитального пролапса в сочетании с элонгацией шейки матки являются манчестерская операция и влагалищная экстирпация матки. Частота рецидивов после манчестерской операции составляет около 9—22%.

Целью исследования стало изучение эффективности новой модификации манчестерской операции по сравнению с ее классическим вариантом для хирургического лечения тазового пролапса с элонгацией шейки матки.

В Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. Сеченова и в Лечебно-реабилитационном центре (г. Москва) в 2011—2015 гг. обследованы и пролечены хирургическим способом 83 пациентки с пролапсом органов малого таза в сочетании с элонгацией шейки матки. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю — основную (47 пациенток) и 2-ю — контрольную (36 женщин). В основной группе пациенткам произведено оперативное лечение по предложенной нами методике — трансобтураторная цервикосуспензия сетчатым имплантатом (патент № 2533983 «Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки»): в дополнение к стандартной методике манчестерской операции на уровне клитора через запираемые отверстия по направлению к бедренным складкам проводили проводники с сетчатым имплантатом, представляющим собой узкую ленту. Проводники извлекали, а сетчатый имплантат фиксировали к шейке матки и кульям кардинальных связок нерассасывающимися отдельными швами, шейку матки фиксировали в малом тазе путем потягивания за свободные концы сетчатого имплантата. В контрольной группе пациенткам выполнена манчестерская операция по стандартной методике. Обследование пациенток выполняли через 1, 3, 6, 12 и 24 мес после операции. Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакетов SPSS Statistics 17.0.

Длительность хирургического вмешательства составила соответственно  $47,8 \pm 26,2$  и  $57,5 \pm 35,1$  мин. В послеоперационном периоде характеристики основных показателей периферической крови, динамика снижения послеоперационной лихорадки, изменение вида температурной кривой, нормализация качественных характеристик пульса, а также острофазовых показателей крови (изменения среднего количества лейкоцитов и их палочкоядерных форм, СОЭ) в обеих группах больных практически не отличались. Через 1 мес после операции жалобы на дискомфорт в области промежности предъявляли 15 (31,9%) пациенток в 1-й группе и 11 (30,6%) во 2-й группе. Жалобы на учащенное мочеиспускание предъявляли 2 (4,3%) женщины в 1-й группе и 3 (8,3%) во 2-й группе, жалобы на затрудненное мочеиспускание — 2 (4,3%) и 1 (2,8%), соответственно. На фоне проведения комплексной реабилитационной терапии через 2—3 мес частота и выраженность этих жалоб снижались. Рецидив генитального пролапса был отмечен в 1-й группе через 24 мес, у 1 (2,1%) пациентки произошло опущение задней стенки влагалища, энтероцеле. Во 2-й группе через 12 мес у 1 (2,8%) женщины отмечено опущение задней стенки влагалища, энтероцеле, через 24 мес это осложнение отмечено уже у 2 (5,56%) больных. Гематомы промежности были диагностированы у 3 (6,2%) пациенток 1-й группы в раннем послеоперационном периоде и у 4 (11,1%) пациенток 2-й группы. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей отмечен у 1 (2,1%) женщины 1-й группы. Эффективность лечения генитального пролапса составила в 1-й группе 97,9% и во 2-й группе 91,7%.

Таким образом, предложенная модификация манчестерской операции технически проста в выполнении, не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями, не удлиняет время операции, позволяет восстановить топографию органов малого таза и их нарушенные функции.

**Жорова В.Е.**

## **ЭНДОМЕТРИОЗ: ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ И НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

*В настоящее время эндометриоз признан одной из самых частых патологий у женщин репродуктивного возраста. В структуре женского бесплодия эндометриоз составляет около 50%, а вопросы восстановления репродуктивной функции у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием остаются актуальными. В работе обсуждается полиморфизм генов, выявленный при эндометриозе в различных популяциях, и влияние генетических особенностей на проявление и степень тяжести заболевания.*

*Currently, endometriosis is found one of the most frequent pathologies in women of reproductive age. Endometriosis is around 50% in a structure of female infertility, and restoring reproductive function in patients with endometriosis-associated infertility remains current today. Genetic polymorphisms revealed in different populations in women with endometriosis are discussed in the article. Possible influence of genetic factors on the beginning and progression of the disease is shown.*

Бесплодие является актуальной проблемой в гинекологии и относится к тяжелым состояниям, нарушающим социальную и психологическую адаптацию женщины, влияющим на здоровье и качество жизни. Удельный вес женского бесплодия в причинах бесплодных браков колеблется в пределах 60—70%. Ассоциация эндометриоза с бесплодием отмечается многими исследователями, изучающими данную проблему. Медицинская значимость женского бесплодия определяется необходимостью решения ряда вопросов, связанных со своевременной и правильной диагностикой, повышением эффективности его лечения и профилактики.

Истинные причины, приводящие к бесплодию при эндометриозе, до сих пор не выяснены. Но одной из очевидных причин бесплодия при эндометриозе является «механический фактор», обусловленный развитием спаечно-рубцового процесса в области малого таза, что приводит к нарушению нормальных анатомо-функциональных взаимоотношений между яичником и маточной трубой. Известно, что трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) является противовоспалительным цитокином и участвует в процессах воспаления, тканеобразования, репарации, усиливает рост фибробластов и синтез коллагена, обладает иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. При развитии патологии TGF $\beta$  является основным медиатором формирования фиброза, с чем связывают возможную роль этого цитокина в патогенезе эндометриоза.

В связи с этим целью проведенного исследования явился анализ функционального полиморфизма генов TGF $\beta$  и TNF $\alpha$  при эндометриоз-ассоциированном бесплодии с целью идентификации молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к данной патологии.

В исследовании полиморфизма гена TGF $\beta$  приняли участие 236 пациенток в возрасте 25—40 лет. Основную группу составили 145 пациенток с эндометриозом, страдающие бесплодием. Группа сравнения была сформирована из 91 пациентки с бесплодием, которым была выполнена диагностическая лапароскопия и у которых исключен генитальный эндометриоз. Кровь для молекулярно-генетических методов исследования получали из кубитальной вены в стандартных условиях у всех паци-

енток. Исследование полиморфных участков генов цитокинов проводили с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Исследован полиморфный вариант C-509T гена TGF $\beta$ , расположенный в промоторном участке гена и отвечающий за уровень экспрессии соответствующего цитокина.

Получены следующие результаты. Для полиморфизма C-509T гена TGF $\beta$  у женщин с бесплодием выявлено преобладание гомозиготного генотипа CC (62,6%), в то время как более редким генотипом оказался TT (6,6%), аналогичную тенденцию имело распределение частоты встречаемости генотипов в группе пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированным бесплодием. В то же время у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием генотип TT и аллель T полиморфизма C-509T гена TGF $\beta$  выявлялись значимо чаще, чем у пациенток контрольной группы. Установлено, что концентрация TGF $\beta$  в сыворотке крови значимо выше в группе пациенток со спаечным процессом. При этом наибольшее содержание интерлейкина в сыворотке крови отмечено среди женщин, являющихся носителями генотипа TT.

На следующем этапе исследования проведен анализ взаимосвязи полиморфизма C-509T гена TGF $\beta$  со спаечным процессом органов малого таза у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. В результате исследования нами установлена ассоциация генотипов полиморфизма C-509T гена TGF $\beta$  со спаечным процессом органов малого таза различной степени тяжести. У 75 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием имел место спаечный процесс органов малого таза различной степени. Зафиксировано, что у 80% носителей генотипа TT локуса C-509T гена TGF $\beta$ , ответственного за высокую продукцию TGF- $\beta$ , выявлен спаечный процесс органов малого таза, в то же время у 60,2% носителей генотипа CC он отсутствовал. Однако среди женщин — носителей генотипа CC спаечный процесс был обнаружен у 39,8%.

Таким образом, выявленные закономерности позволяют определить вероятность развития не только эндометриоз-ассоциированного бесплодия, но и спаечного процесса органов малого таза, что может быть включено в программу обследования женщин с бесплодием как один из методов диагностики.

Поиск новых молекулярных мишеней образования спаек при генитальном эндометриозе позволит не только глубже понять сущность проблемы, но оптимизи-

ровать лечение и уменьшить частоту рецидивов этого тяжелого заболевания.

*Куценко Д.Д., Хамзин И.З., Тумасян Е.А., Шуйская Д.А.*

## ВЛИЯНИЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ И БИПОЛЯРНОЙ КООГУЛЯЦИИ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЯИЧНИКАХ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

*На данном этапе развития медицины нет четких критериев применения различных видов энергии для осуществления гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. В нашей работе произведена оценка состояния овариального резерва (ОР) у больных репродуктивного возраста с односторонними эндометриозидными образованиями яичников (ЭОЯ) и зрелыми тератомами с использованием биполярной и аргоноплазменной коагуляции (АПК). Произведен анализ ультразвуковых биохимических маркеров ОР до операции и после нее. Доказано, что ОР у пациенток с ЭОЯ снижен еще на дооперационном этапе. Наиболее предпочтительным методом коагуляции является АПК.*

*At this stage of medicine development there is no clear criteria for the use of various energy types for hemostasis in ovarian organ-preserving surgery. The aim of this research is condition assessment of ovarian reserve (OR) in reproductive age patients with unilateral ovarian endometriomas and teratomas at using bipolar and argon plasma energy (APC). The analysis of ultrasonic biochemical markers of OR has been done before the operation and afterward. It is proved that in patients with endometriomas OR reduced even at the preoperative stage. The preferred method of coagulation is APC.*

Наличие яичниковых образований приводит к снижению овариального резерва (ОР), при их хирургическом лечении степень снижения ОР возрастает. Известно, что эндометриозидные образования яичников (ЭОЯ) еще до оперативного лечения приводят к снижению ОР. При органосохраняющих операциях на яичниках традиционно применяют биполярное электрохирургическое воздействие (БПК). Альтернативным методом является аргоноплазменная коагуляция (АПК), к основным преимуществам которой относят бесконтактную коагуляцию, контролируемую глубину воздействия на ткани (не более 3 мм), активацию процессов репарации в результате неоваскуляризации.

Цель работы — оценить состояние ОР у больных репродуктивного возраста с односторонними эндометриозидными образованиями яичников и зрелыми тератомами (ЗТ) при органосохраняющих операциях с использованием БПК и АПК.

В исследование включены 93 пациентки с ЭОЯ и 69 с ЗТ. АПК (1-я группа) выполнена 46 пациенткам с ЭОЯ и 38 с ЗТ; БПК (2-я группа) — 47 и 31 соответственно.

Использовалось оборудование фирмы Karl Shtorz (Германия): электрохирургический аппарат Autocon® II 350, аргоноплазменный комплекс «PlasmaJet®» («Plasma Surgical, inc.», Великобритания) с лапароскопическим плазматронным манипулятором.

Выполнялась трансвагинальная эхография в режиме 2D с оценкой кровотока на аппарате экспертного класса Toshiba Aplio 500 («Toshiba Medical Systems Corporation», Япония). До операции и через 6—12 мес после нее изучали показатели овариального резерва (объем яичника — V, см<sup>3</sup>, количество антральных фолликулов — КАФ, интраовариальный кровоток) и фолликулогенез в оперированном яичнике. При исследовании фолликулогенеза оценивали формирование доминантного фолликула и желтого тела, учитывая индекс

резистентности (RI) и максимальную артериальную скорость (V<sub>max</sub>, см/с). Эндокринным индикатором ОР являлся антимюллеров гормон (АМГ), определяемый на этапе подготовки к операции и через 6—12 мес после нее. Достоверность различий показателей данных двух групп оценивали по критерию Стьюдента.

До оперативного вмешательства критерии ОР у пациенток с ЭОЯ статистически не различались в обеих группах: КАФ = 4,8 ± 2,0; V = 5,6 ± 0,8 см<sup>3</sup>, при доплерометрии V<sub>max</sub> = 9,2 ± 0,6 см/с, RI = 0,55 ± 0,02, концентрация АМГ = 2,5 ± 0,3 нг/мл (p > 0,05).

Через 6 мес после операции у 46 пациенток с ЭОЯ из 1-й группы (АПК) отмечено увеличение V яичников (см<sup>3</sup>) в 1,6 раза, при ЦДК выявлено увеличение интенсивности интраовариальной перфузии в 1,2 раза, на эхограммах визуализировались единичные АФ, составлявшие 4,1 ± 0,2. Уровень АМГ снизился до 1,9 ± 0,5 нг/мл. У 4 из 46 пациенток выявлены признаки овуляции. Через 12 мес отмечено снижение КАФ (3,8 ± 0,3), что объясняет и уменьшение объема яичника (4,5 ± 0,4 см<sup>3</sup>). Фолликулы лоцировались как оваловидные образования с анэхогенным содержимым. Концентрация АМГ приближалась к дооперационным значениям (2,1 ± 0,3 нг/мл). Овуляция отмечена у каждой четвертой пациентки.

Через 6 мес у 47 пациенток с ЭОЯ из 2-й группы (БПК) V яичников (в см<sup>3</sup>) был в 1,3 раза выше по сравнению с дооперационными значениями, показатели ЦДК свидетельствовали об увеличении перфузии в 1,2 раза, в оперированном яичнике визуализировалось не более 3 фолликулов. Уровень АМГ только снизился (1,4 ± 0,6 нг/мл). Овуляция обнаружена у 2 из 47 женщин. Через год V = 3,6 ± 0,2 см<sup>3</sup>, что в 1,5 раза ниже объема до операции. Визуализировались деформированные АФ булавовидной формы, оттесненные к периферии, в количестве 1—4 (3,3 ± 0,45). При анализе гемодинамических показателей отмечалось увеличение

RI ( $0,61 \pm 0,08$ ), снижение  $V_{\max}$  ( $8,3 \pm 0,9$  см/с). Содержание АМГ в сыворотке снизилось 2,3 раза. У 6 из 47 пациенток при динамическом наблюдении выявлены признаки запоздалой овуляции на 18—24-й день менструального цикла.

У 69 больных со зрелой тератомой до операции  $V = 7,3 \pm 0,6$  см<sup>3</sup>, КАФ =  $5,76 \pm 2,3$ , что в среднем в 1,2 раза выше при сопоставлении с дооперационными значениями пациенток с ЭОЯ. При ЦДК RI был равен  $0,49 \pm 0,01$ ,  $V_{\max} = 10,1 \pm 0,9$  см/с, АМГ =  $3,0 \pm 0,5$  нг/мл.

У 38 пациенток со ЗТ из 1-й группы (АПК) *через 6 мес* отмечалось увеличение  $V$  (в см<sup>3</sup>) в 1,4 раза ( $V = 10,7 \pm 0,7$  см<sup>3</sup>), кровотока характеризовался выраженной перфузией (RI =  $0,47 \pm 0,05$ ;  $V_{\max} = 13,8 \pm 0,5$  см/с). Содержание АМГ снизилось в 1,2 раза ( $2,4 \pm 0,16$  нг/мл). Овуляция в оперированном яичнике выявлена у каждой пятой пациентки. *Спустя год* АФ ( $5,2 \pm 0,4$ ) располагались хаотично в ткани яичника,  $V$  (в см<sup>3</sup>) составлял  $7,0 \pm 0,3$  см<sup>3</sup>. Показатели интраовариальной перфузии соответствовали дооперационному уровню. Уровень АМГ достоверно не различался с результатами до операции. Овуляция отмечена у каждой второй пациентки.

*Через полгода* после оперативного лечения с применением БПК (2-я группа) у 31 пациентки со ЗТ  $V$  (см<sup>3</sup>) был увеличен в 1,2 раза. Возросла интенсивность интравариальной перфузии (RI =  $0,41 \pm 0,07$ ;  $V_{\max} = 15,9 \pm 0,5$  см/с). Уровень АМГ был снижен в 1,5 раза. Овуляция выявлена у 6 из 31 больной. *Через 12 мес*  $V$  (в см<sup>3</sup>) составлял  $6,24 \pm 0,3$  см<sup>3</sup>, определялись деформированные фолликулы ( $4,2 \pm 0,3$ ). Гемодинамические показатели в оперированном яичнике приближались к дооперационным значениям: RI =  $0,57 \pm 0,03$ ;  $V_{\max} = 9,1 \pm 0,7$  см/с; АМГ составлял  $1,5 \pm 0,3$  нг/мл, что в 2 раза ниже по сравнению с дооперационным уровнем. Овуляция наблюдалась у 8 (25,8%) пациенток.

**Заключение.** Применение БПК снижает как качественные, так и количественные характеристики ОР. Наиболее предпочтительным методом коагуляции при органосохраняющих операциях на яичниках следует считать АПК.

Персонализированный подход и выбор метода гемостаза необходимы пациенткам с диагностированными эндометриоидными образованиями яичников, так как сам эндометриоз ведет к снижению примордиального пула за счет окислительного стресса.

**Андросова Я.Ю.**

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ НАСТОРОЖЕННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, г. Москва

*В научном обзоре описывается связь заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов с генетическими факторами. Подчеркивается необходимость в проявлении онкологической настороженности в отношении первично-множественных неоплазий у женщин с отягощенной наследственностью по онкологической патологии органов репродуктивной системы.*

*The following review describes the correlation between malignant neoplasms of the female reproductive system and genetic factors. The results highlight the fact that women with multiple primary neoplasms and aggravated heredity of genital neoplasms should be paid special attention.*

Проблема профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований женских половых органов в настоящее время продолжает оставаться чрезвычайно актуальной. Несмотря на все достижения современной медицины, заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей остаются довольно высокими и наблюдается тенденция к их увеличению.

Рост заболеваемости можно объяснить возросшим уровнем скрининга среди женщин, у которых нет симптомов злокачественных новообразований репродуктивной системы. Казалось бы, с увеличением количества и улучшением качества способов ранней диагностики смертность должна уменьшаться, как это и происходит во многих Западных странах (Великобритания, Дания, США, Франция), однако в России печальная тенденция к увеличению смертности и уменьшению 5-летней выживаемости пока остается неизменной. Причинами отсутствия положительного

эффекта программ скрининга на уровень смертности в России являются пренебрежительное отношение к профилактическим осмотрам, общее недоверие к медицине, скептическое отношение многих условно здоровых женщин к существующим методам ранней диагностики злокачественных новообразований репродуктивной системы. Опираясь на зарубежный опыт и учитывая особенности российского менталитета, можно сказать, что способы изменить ситуацию существуют. Основная нагрузка при этом ложится на врачей акушеров-гинекологов. Одним из наиболее простых и доступных способов выделения групп риска является сбор анамнеза жизни, здесь речь идет о наследственности.

В настоящее время выявлено 8 синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Определены гены, мутации в которых ответственны за возникновение наследственных

форм рака яичников и молочной железы (*BRCA1* в хромосоме 17 q12-21 и *BRCA2* в хромосоме 13 q12). При раке тела матки наблюдаются мутации в генах, участвующих в регуляции клеточного цикла: *p16*, *p27*, *p53*, *K-ras*, *PTEN*. При раке шейки матки основную роль играет ВПЧ, однако риск развития рака данной локализации у женщин, кровные родственники которых болеют злокачественными опухолями, в 1,6 раза выше по сравнению с остальной популяцией. У женщин с первичным раком молочных желез повышается риск развития рака толстой кишки, тела матки и яичников; у женщин с первичным раком половых органов — риск развития рака толстой кишки, а у женщин с первичным раком тела или шейки матки — риск развития рака прямой кишки спустя 5 лет после лечения первичной опухоли, тогда как для других органов риск развития вторых первичных опухолей остается на уровне популяционной частоты. Отмечено, что у женщин с мутацией в генах *RCBA1* рак яичников возникает в раннем возрасте, отмечаются первично-множественные опухоли яичников и молочной железы у кровных родственников, при этом частота возникновения рака яичников к 60 годам может достигать 70%.

*Мысовская Ю.С.*

## ВЕРИФИКАЦИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России (кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета), г. Саратов

*Данная исследовательская работа посвящена выявлению основных факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности, а также определению возможности прогнозирования развития фетоплацентарной недостаточности и задержки роста плода у беременных на ранних сроках гестации.*

*This research work is devoted to identifying the main risk factors for the development of fetoplacental insufficiency, as well as the possibility of forecasting of development of fetoplacental insufficiency and delayed growth of the fetus in pregnant women at early gestational ages.*

Современный мир высоких технологий повлиял на многие стороны нашей жизни, однако основная задача акушерства — обеспечить рождение здорового ребенка — осталась неизменной. Несмотря на то что патологии беременных полиморфны, их действие на плод в большинстве случаев универсально, и оно проявляется развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН) за счет недостаточной плацентарной перфузии, ведущей к внутриутробной гипоксии, самым важным звеном которой является церебральная гипоперфузия, способствующая поражению ЦНС. Итогом данного каскада патологических изменений является задержка роста плода (ЗРП), оказывающая многогранное влияние на дальнейшее развитие ребенка.

Целью данной научной работы стало выявление основных факторов риска развития ФПН, а также анализ возможности прогнозирования развития ФПН и ЗРП у беременных на ранних сроках гестации.

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского в родильном отделении Саратов-

Таким образом, установлены общие принципы передачи опухолевых синдромов, распознаны специфические гены, отвечающие за возникновение множества разновидностей «семейного» рака. На основании этого разработаны молекулярно-генетические тесты, позволяющие осуществить раннюю диагностику онкоассоциированных генетических повреждений.

Каждый акушер-гинеколог как специалист, наиболее часто встречающий не только больных, но и здоровых женщин, должен проявлять онкологическую настороженность при выявлении у пациентки наследственной отягощенности по злокачественным новообразованиям. Каждой женщине, среди родственников которой были случаи возникновения онкологической патологии органов женской репродуктивной системы, следует рекомендовать генетическое обследование на мутации в специфических локусах генома. Если пациентка не желает или у нее нет возможности провести такое обследование, следует рекомендовать ей ежегодные профилактические осмотры у врача акушера-гинеколога, проведение скрининговых обследований, направленных на диагностику и выявление злокачественных неоплазий.

ской ГКБ № 1 им. Ю.Я. Гордеева. Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток с ФПН и ЗРП за 2015 г. (64 женщины), которые составили основную группу исследуемых. Также была взята контрольная группа пациенток, беременность которых протекала без развития ФПН и ЗРП (36 женщин).

Частота встречаемости ФПН с исходом в ЗРП в 2013—2015 гг. составила в среднем около 4,7% от числа всех беременных. На первый взгляд, может показаться, что распространенность данной патологии невелика. Однако если рассматривать этот показатель в абсолютных величинах, то получится, что примерно у каждой 21-й беременной развивается ФПН и раз в шесть дней рождается один ребенок с диагнозом ЗРП. Средний возраст беременных в основной и контрольной группах был сопоставим. Наиболее часто, в 66,7% случаев, диагноз ФПН и ЗРП был поставлен женщинам в возрасте 25—29 лет. У женщин с наличием избыточной массы тела риск развития ФПН и ЗРП в 1,8 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Гинекологический анамнез у пациенток основной группы был отягощен в

15,6% случаев. Образ беременной с развившейся ФПН и ЗРП значительно отличался от образа беременной без данной патологии. Если в первом случае это чаще всего (в 42,2%) пациентка со второй беременностью, но при этом с первыми родами (71,9%) из-за наличия в анамнезе искусственного аборта (31,3%), самопроизвольного выкидыша (7,8%) или неразвивающейся беременности (3,1%), то во втором случае речь идет не только о второй беременности (в 52,7%), но и о повторных родах (61%), а также намного реже встречающемся наличии в анамнезе искусственного аборта (19,4%) и неразвивающейся беременности (2,7%). Угроза прерывания беременности (УПБ) у беременных с ФПН наблюдалась в 28,1% случаев, а у беременных контрольной группы данная патология не встречалась. У женщин основной группы артериальная гипертензия (АГ) встречалась в 5,6 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. Беременные с ФПН и ЗРП переносили ЛОР-заболевания в 3,6 раза чаще, ОРВИ в 1,5 раза чаще, чем беременные контрольной группы. Анемия легкой и средней степени тяжести сопровождала беременность у женщин основной группы в 6,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. Пристрастие к курению встречалось в 2,3 раза

чаще у женщин с ФПН и ЗВУР, чем у беременных контрольной группы.

В ходе проведенного нами исследования отчетливо выявлены основные факторы риска развития ФПН и ЗРП. Наиболее яркими маркерами имеющегося риска развития данной патологии являются возраст беременной в интервале 25—29 лет, УПБ, первые роды, но вторая беременность после искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша или неразвивающейся беременности, анемия, АГ, хронические ЛОР-заболевания, курение, перенесенное ОРВИ во время беременности. Из этого следует, что уже при постановке беременной на учет и выявлении у нее вышеуказанных явлений, она может быть отнесена к группе риска развития ФПН и ЗРП. Лишь проведя грамотный сбор анамнеза у пациентки, измерив ее артериальное давление и изучив общий анализ крови, можно выявить основные моменты, прогнозирующие дальнейшее течение беременности и ее исход. Если верифицировать ФПН еще до ее возникновения, появляется возможность проведения мероприятий, направленных на улучшение плацентарной перфузии, что даст возможность плоду расти и развиваться в благоприятных для него условиях.

*Игнатко И.В., Самусевич А.Н., Богомазова И.М., Родионова А.М., Кузнецов А.С.*

## **ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА «NEONATAL NEAR MISS» В ОЦЕНКЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии), г. Москва

*Существует острая необходимость в стандартизации Всемирной организацией здравоохранения понятия «neonatal near miss» и его критериев для возможности выявления этих случаев среди других, а также в разработке клинических рекомендаций отдельно для каждого тяжелого случая неонатальной заболеваемости. В медицинских учреждениях случаи «neonatal near miss» могут быть определены как дополнительные средства для оценки уровня медицинского обслуживания и выявления проблем в сфере здравоохранения.*

*There is an urgent need to standardize the near miss concept and criteria, preferably by an international organization such as the WHO, for comparisons among different contexts and hopefully elaboration of a package of recommended interventions for each specific severe neonatal morbidity condition identified. At institutions near miss cases may be assessed as supplemental resources to evaluate health care services and identify issues of health care quality.*

Термин «neonatal near miss» можно определить как состояние новорожденного, который едва не умер, но пережил тяжелые осложнения во время родов или в течение первых 7 дней внеутробной жизни. В медицинской статистике Российской Федерации нет четких критериев и специальной формулы для расчета уровня этого показателя, особенностью которого является то, что число новорожденных, пострадавших от тяжелых заболеваний (и «едва не умерших») всегда в несколько раз больше, чем количество произошедших смертей. Именно поэтому использование концепции «neonatal near miss» можно считать основным методом определения факторов риска смерти новорожденных.

Цель исследования: оценить ранние неонатальные потери, уровень «neonatal near miss» и определить дальнейшие пути совершенствования методологии и снижения числа случаев «neonatal near miss».

Проведено ретроспективное исследование в роддоме ГКБ им. С.С. Юдина (бывшая ГКБ № 7) за период с 1 января 2013 г. по 1 января 2016 г. За это время на свет появились 20 089 живорожденных детей. За критерии «neonatal near miss» были приняты масса тела при рождении менее 1500 г, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни менее 7 баллов и срок беременности при рождении менее 33 нед. Из иностранной литературы нами была заимствована формула расчета показателя «neonatal near miss» (NNM):

$$\text{NNM} = \frac{\text{число детей, соответствующих критериям NNM, в течение определенного промежутка времени}}{\text{число детей, родившихся живыми в течение определенного промежутка времени}} \cdot 1000$$

*Результаты.* Количество случаев смерти новорожденных в ранний неонатальный период за 3 года равня-

лось 60 (2,98 на 1000 живорожденных): в 2013 г. — 30 (4,19 на 1000 живорожденных), в 2014 г. — 21 (2,88 на 1000 живорожденных), в 2015 г. — 9 (1,60 на 1000 живорожденных).

Случаи «neonatal near miss» за 3 года были зафиксированы в 1452 наблюдениях (72,2 на 1000 живорожденных): в 2013 г. — 557 (77,8 на 1000 живорожденных), в 2014 г. — 454 (62,93 на 1000 живорожденных), в 2015 г. — 441 (78,1 на 1000 живорожденных).

Число детей с тяжелыми неонатальными исходами (ранняя неонатальная гибель плюс случаи «neonatal near miss») за 3 года составило 1512 наблюдения (75,26 на 1000 живорожденных): в 2013 г. — 587 (82 на 1000 живорожденных), в 2014 г. — 475 (65,1 на 1000 живорожденных), в 2015 г. — 450 (79,7 на 1000 живорожденных).

Уровень смертности за 3 года исследования (число случаев ранней неонатальной гибели, деленное на общее количество тяжелых неонатальных исходов) составил 3,96%.

Основными причинами гибели новорожденных в раннем неонатальном периоде были: болезнь гиалиновых мембран/внутрижелудочковые кровоизлияния (в 2013 г. — 15, или 50% наблюдений, в 2014 г. — 8, или 30,7%, в 2015 г. — 6, или 10,6%); врожденные инфекции (в 2013 г. — 6, или 20% наблюдений, в 2014 г. — 7, или

26,9%, в 2015 г. — 3, или 5,3%); врожденные пороки развития (в 2013 г. — 9, или 30% наблюдений, в 2014 г. — 5, или 19,2%, в 2015 г. — 2, или 3,5%); синдром дыхательных расстройств (в 2014 г. — 3, или 0,4%, в 2015 г. — 1, или 0,1%); и гемморагическая болезнь (в 2014 г. — 3, или 0,4%, в 2015 г. — 3, или 0,4%).

Структура «neonatal near miss» близка к таковой при анализе причин ранней неонатальной смертности. Основными факторами были: масса менее 1500 г при рождении — 317 (1,57%) наблюдений, срок при рождении менее 32 нед и болезнь гиалиновых мембран/внутрижелудочковые кровоизлияния — 112 (5,78%) наблюдений, тяжелые гипоксически-ишемические поражения мозга новорожденного — 49 (2,53%) наблюдений.

Таким образом, для усовершенствования методологии аудита ранней неонатальной летальности и снижения «neonatal near miss» в первую очередь надо определить классифицирующие признаки «едва не умерших» новорожденных, роль уровня акушерской помощи беременным и роженицам и уровня оказания помощи детям. Необходимо разработать простые критерии, которые можно будет легко использовать как в отдельных медицинских учреждениях, так и на уровне системы здравоохранения. Очень важно, чтобы эти параметры были понятны как врачам, так и менеджерам, специалистам здравоохранения.