



Плюс 451 мкг Метафолина®¹ каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин®¹):

- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАННУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ^{*,2}

Джес® Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат (Метафолин®) (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат (Метафолин®) (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению:** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания:** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения — в настоящее время или в анамнезе; состояние, предшествующее тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время

или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени, не относящиеся к

противопоказаниям; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 14.11.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко, КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

L.RU/JKT03.2017.0107

Реклама

^{*}Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки¹. **1.** Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck & Co, Швейцария. Метафолин® — зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. **2.** Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 14.11.2016 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). **3.** Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02. www.pharma.bayer.ru



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

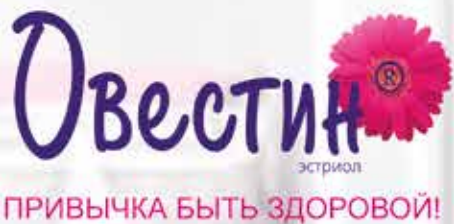
2017 | № 13

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В
Т
И
Д
И
р
А
Т
ь
М
А
Т
Ь
И
Д
И
Т
Я

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №13 (2017) • МАТЬ И ДИТЯ



СВЕЧИ

СУХОСТЬ

ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА

КРЕМ И СВЕЧИ ОВЕСТИН – ПРЕПАРАТ
1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ КЛИМАКСА¹⁻⁶

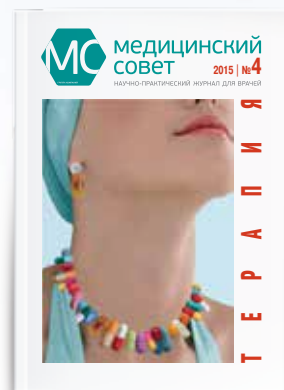
- ✓ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ⁷, ✓ 60 ЛЕТ В МИРЕ⁹,
- ✓ ПРОИЗВОДСТВО ФРАНЦИЯ И ГЕРМАНИЯ⁷,
- ✓ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА ЭСТРИОЛА – 0,5 МГ⁸,
- ✓ УДОБНЫЙ АППЛИКАТОР-ДОЗАТОР⁷,
- ✓ ЭКОНОМИЧЕСКИ ВЫГОДНАЯ ФОРМА
И УДОБНАЯ К ПРИМЕНЕНИЮ – КРЕМ^{7,10}.

[illegible]

RU-EST-0817-0129 Реклама



ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для
практикующих врачей различных специальностей.
Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.
Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

**ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ
ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ
ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

у официального дилера:

РМБС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

 (495) 780-34-25  (495) 780-34-26  podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: **www.remedium.ru, www.med-sovet.pro**,
на выставках и семинарах,
e-mail: **podpiska@remedium.ru**

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.


 Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)

Руководитель предприятия

_____(Макарова Е.Н.

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



№13 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

А.В. КОЗАЧЕНКО З.В. РЕВАЗОВА, Л.В. АДАМЯН, Т.А. ДЕДУРА
Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией 8

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА
Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов. В помощь практическому врачу 15

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА, А.Н. САРАНЦЕВ, К.В. МОРОЗОВА, А.Е. ЗЫКОВ, А.Ш. ХАСАН, Н.П. ПАНОВА, Ю.А. САВИНА, В.А. СУВОРОВА, К.Ф. ОРУДЖОВА
Применение иммуномодулирующей терапии в комплексе противорецидивной терапии ВПЧ-ассоциированного преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки 20

Л.А. ОЗОЛИНЯ, С.Б. КЕРЧЕЛАЕВА, И.А. РАЗДОБРЕЕВ
Современные методы эффективной коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде. 26

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.Х. ХИЗРОЕВА
Противотромботическая профилактика у женщины с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом. Клиническое наблюдение 34

■ КОНТРАЦЕПЦИЯ

А.Н. МГЕРЯН, П.Р. АБАКАРОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА
Новый режим пролонгированной гормональной контрацепции 38

А.Л. ТИХОМИРОВ, С.И. САРСАНЯ, И.Б. МАНУХИН, В.В. КАЗЕНАШЕВ, Т.А. ЮДИНА
Разбор клинических примеров при применении ЛНГ-ВМС .. 43

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
Предменструальный синдром. Новые возможности терапии 50

■ ЭНДОМЕТРИОЗ

Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, О.И. ЛИСИЦЫНА
Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. 54

■ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ

В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, Н.А. ЛОМОВА, Р.С.-Э. ДОКУЕВА
Железодефицитные состояния у беременных и родильниц 58

О.А. ПУСТОТИНА
Преградиварная подготовка 64

А.П. МОМОТ, М.Г. НИКОЛАЕВА
Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика 71

О.Р. БАЕВ, О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО, А.О. КАРАПЕТАН, М.О. БАЕВА
Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности 80

В.В. ЗУБКОВ
Особенности питания женщины во время беременности и при кормлении ребенка 86

С.В. АКИНЬШИНА, В.О. БИЦАДЗЕ
Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике .. 94

Л.А. ОЗОЛИНЯ, Н.Р. ОВСЕПЯН
Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции. 110

О.Н. БЕСПАЛОВА, Г.С. САРГСЯН
Эффективность применения акушерского pessaria при угрожающих преждевременных родах и короткой шейке матки 118

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

П.Р. АБАКАРОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, А.Н. МГЕРЯН, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА
Активированная глицирризиновая кислота в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса 128

■ ИНФЕКЦИИ

А.О. ДАНИЛОВ
Использование нового европейского фуразидина в лечении острых инфекций мочевыводящих путей у женщин 134

■ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ВРТ

А.З. ХАШУКОВА, М.И. АГАЕВА, М.З. ДУГИЕВА, К.А. ЕРМИЛОВА, Т.Н. СУХОВА
Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ 138

А.А. КАМАЛОВ, Д.А. ОХОБОТОВ
Изменения уровня иммуноглобулинов (антиспермальных антител классов А и G) у пациентов с infertility на фоне терапии просперматогенным биостимулятором... 144

А.Г. СЫРКАШЕВА, О.Е. КОРОТЧЕНКО
Окислительный стресс. Антиоксидантная терапия при преградиварной подготовке и/или при бесплодии. 150

■ ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА

И.А. АПОЛИХИНА, Е.А. ГОРБУНОВА
Лечение генитоуринарного синдрома в менопаузе: результаты опроса акушеров-гинекологов в России 157

Е.В. ШИХ, Л.Ю. ГРЕБЕНЩИКОВА
Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. 166

■ ДИССЕРТАНТ

Ш.М. ПОГОСЯН, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, А.Е. ДОННИКОВ, В.В. МУРАВЬЕВА, П.Р. АБАКАРОВА, Ю.С. ХЛЕБКОВА
Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии 172

С.В. АПРЕСЯН, А.Е. МИТИЧКИН, С.В. КАМОЕВА, В.И. ДИМИТРОВА, С.А. ПАПОВ, С.А. ХЛЫНОВА, А.Г. ИШЕВСКИЙ, О.А. СЛЮСАРЕВА, А.Х. КАРАНАШЕВА, Ф.Д. АРФУЛЬ, В.А. ЗАМЕТАЕВ
Комбинированное лечение шеечной беременности с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий 180



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Г.Т. СУХИХ, академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Буралкина А.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России РФ
Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «НЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке
Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования
Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Юреньева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Наталья Марченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 19 сентября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита **ABC**

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017



Тот, кто хочет быть здоровым,
отчасти уже выздоравливает.
Джованни Боккаччо

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной номер научно-практического журнала «Медицинский совет. Мать и дитя» приурочен к XVII Всероссийскому научно-образовательному форуму «Мать и дитя – 2017», который пройдет 27–29 сентября в Москве. В рамках форума представлены на рассмотрение основные научные направления: снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности; репродуктивное здоровье женщин; вопросы беременности; гинекологическая эндокринология; онкогинекология и др.

Форум «Мать и дитя» проводится ежегодно в рамках реализации государственной политики по модернизации здравоохранения, содействия повышению качества и доступности специализированной помощи в сфере охраны здоровья женщин и детей.

Немалый вклад, по нашему мнению, в деле повышения непрерывного профессионального образования принадлежит научно-практическим изданиям. Надеемся, что статьи ведущих акушеров-гинекологов и неонатологов, посвященные актуальным проблемам современной медицины, не останутся без внимания и будут интересны российским врачам.

В данном номере вашему вниманию предлагаются статьи по самым разным темам. Например, предменструальный синдром, противорецидивная терапия ВПЧ, органосохраняющие операции при миоме матки, прегравидарная подготовка, железодефицитная анемия в акушерской практике. Обсуждаются важные вопросы ведения беременности и родов, проблемы репродуктивного здоровья и постменопаузы.

Отдельно следует отметить проблему тромбофилии в акушерстве и гинекологии. Квалифицированные специалисты предлагают к обсуждению алгоритмы диагностики и лечения.

Редакция журнала «Медицинский совет» выражает надежду, что представленные в номере материалы заинтересуют врачей акушеров-гинекологов.

Академик РАН Геннадий Сухих

СТАЛО ИЗВЕСТНО ЕЩЕ ОБ ОДНОМ РЕБЕНКЕ С МНОГОЛЕТНЕЙ РЕМИССИЕЙ ВИЧ

Девочка из ЮАР, родившаяся с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в течение 8 лет после отмены антиретровирусных препаратов демонстрирует отрицательные результаты анализов на ВИЧ. Этот случай стал еще одним подтверждением теории, что интенсивное противовирусное лечение вскоре после рождения позволяет если не вылечить, то обеспечить длительную ремиссию, пишет MedicalXpress. Это уже третий случай, когда врачам удалось добиться длительной ремиссии у ВИЧ-инфицированного ребенка. До этого сообщалось о девочке из Миссисипи, которую, как считалась ранее, удалось вылечить от ВИЧ. Тесты на ВИЧ оставались отрицательными в течение 3,5 лет, хотя около двух лет ребенок не получал антиретровирусной терапии. В случае ребенка из ЮАР неопределяемый уровень вируса сохраняется уже около 8 лет.

Девочка была участницей клинических исследований, в рамках которых в возрасте 2 месяцев прошла интенсивный 40-недельный курс лечения против ВИЧ, после чего прием всех антиретровирусных препаратов был прекращен. Сейчас ей 9,5 лет, в ее крови отсутствуют полноценные вирусные частицы, хотя фрагменты, не способные к репликации, присутствуют. По словам ученых, у ребенка нет генетической мутации, которая делала бы ее устойчивой к ВИЧ. Судя по всему, ремиссия была достигнута именно благодаря терапии. Ежегодно в мире рождается 250 тыс. инфицированных детей от ВИЧ-положительных матерей, не проходивших антиретровирусную терапию до и во время беременности.



В США ПРОВЕДЕНЫ ПЕРВЫЕ ОПЫТЫ ПО МОДИФИКАЦИИ ДНК ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА

Группа ученых из Портленда провели первые в США эксперименты по генетическому модифицированию человеческих эмбрионов с использованием технологии CRISPR, пишет MIT Technology Review. До настоящего исследования подобные исследования с использованием эмбрионов человека проводились только в Китае. Все задействованные в американском эксперименте эмбрионы развивались не более нескольких дней, тем более не было замысла по их вынашиванию, однако значение опыта сложно переоценить. Целью ученых было изменение ДНК эмбриона, чтобы продемонстрировать возможность коррекции генов, отвечающих за развитие наследственных заболеваний, в частности бета-талассемии. В прошлом году китайские ученые применили технологию редактирования генома CRISPR/Cas9 для модификации ДНК 213 оплодотворенных человеческих яйцеклеток. С помощью технологии в геном эмбрионов была добавлена мутация, которая нарушает работу гена CCR5. Известно, что люди, родившиеся с мутацией этого гена, устойчивы к заражению ВИЧ. Согласно результатам работы, успешно модифицированы были 4 эмбриона из 26. Тем не менее даже при удачной модификации в некоторых аллелях сохранялась изначальная версия CCR5 или имелись незапланированные мутации. Методика CRISPR/Cas9 предусматривает применение димерных РНК-направляемых нуклеаз, которые могут распознавать большие последовательности ДНК и редактировать гены с высокой эффективностью в клетках человека. Активность этой системы строго зависит от корректности присоединения димерных РНК к ДНК с учетом и совпадения последовательности и ориентации молекул.



Юбилейный конгресс РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РИНОЛОГОВ



27-30 сентября 2017 Ярославль



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 699 14 65, 699 81 84
info@medQ.ru, www.medQ.ru

Место проведения: Ринг Премьер отель
Ярославль, ул.Свободы, 55

Подробная информация, предварительная регистрация на
rhinology.ru, medQ.ru

FDA РАССМОТРИТ ЗАЯВКУ КОМПАНИИ ABBVIE НА РЕГИСТРАЦИЮ ПРЕПАРАТА ПРОТИВ ЭНДОМЕТРИОЗА

Фармкомпания AbbVie подала в контрольные органы США пакет документов для регистрации элагаликса (elagolix) – неопептидного антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), предназначенного для лечения эндометриоза и связанного с ним болевого синдрома. Об этом сообщает портал MD. Экспериментальный пероральный препарат продемонстрировал превосходство над плацебо в рамках клинических исследований III фазы, в которых участвовали 1,7 тыс. женщин со среднетяжелым и тяжелым болевым синдромом на фоне эндометриоза. В зависимости от группы участницы получали элагаликс в дозировках 150 мг 1 р/сут, 200 мг 2 р/сут или плацебо. При оценке состояния пациенток по шкале выраженности боли при эндометриозе было установлено, что новый препарат в обеих дозировках значительно превосходит плацебо в снижении выраженности тазовой боли, связанной и не связанной с менструальным циклом. Препарат в высокой дозировке также способствовал уменьшению болезненности при половом акте. Авторы исследования, помимо прочего, отметили сокращение пролиферации эндометрия через 6 месяцев экспериментальной терапии.



ВИТАМИН В3 ПОВЫШАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ БЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ

Прием беременными женщинами витамина В3 в течение беременности позволит снизить риск выкидыша и развития врожденных пороков у плода, пишет MedicalXpress. Свою работу, опубликованную в New England Journal of Medicine, австралийские ученые назвали прорывом в исследованиях причин неблагоприятного исхода беременности и возможностей его предотвращения. Ежегодно по всему миру рождается 7,9 млн детей с врожденными пороками развития. В результате 12-летних исследований ученые выяснили, что именно недостаток витамина В3 в организме будущей матери препятствует правильному развитию органов эмбриона. В рамках своей работы исследователи провели секвенирование генома представителей семей, в которых были зафиксированы случаи рождения детей с врожденными патологиями и частые выкидыши. У этих женщин была выявлена генетическая мутация, ответственная за снижение выработки никотинамидадениндинуклеотида, который синтезируется при участии витамина В3.



ПРАВИТЕЛЬСТВО ОПРЕДЕЛИЛО ЦЕЛИ ПО ФОРМИРОВАНИЮ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ

Правительство утвердило паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни». Ключевой целью проекта является увеличение доли граждан, приверженных здоровому образу жизни, до 50% к 2020 г. и до 60% к 2025 г. Срок реализации – с июля 2017 г. по 2025 г. (включительно). Приоритетный проект направлен на увеличение числа граждан, ответственно относящихся к своему здоровью, в том числе тех, кто систематически занимается физической культурой и спортом, снижение потребления табака, совершенствование законодательства в области рекламы, связанного с алкоголем, табаком, нерациональным питанием. В рамках реализации проекта предполагается к концу 2019 г. увеличить долю граждан, приверженных здоровому образу жизни, до 45%, а к концу 2025 г. – до 60%; увеличить долю граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом, до 38% в 2019 г. и до 45% в 2025 г.; снизить распространенность потребления табака среди взрослого населения с 30,5% в 2017 г. до 29,5% в 2019 г. и 27% в 2025 г.; снизить потребление алкогольной продукции на душу населения с 10 л в 2017 г. до 9,3 л в 2019 г. и до 8 л в 2025 г.



В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ФИТОЭСТРОГЕНЫ ЛИГНАНЫ, – ЛИГНАРИСУС

Лигнариус – содержит запатентованную формулу лигнана, выделенную из норвежской ели, которая благотворно влияет на течение климакса. Ученые установили, что входящий в состав Лигнариуса 7-HMR (гидроксиматаирезинол) является новым классом лигнанов. Лигнаны под воздействием микрофлоры кишечника преобразуются в энтеролактон.

7-HMR способствует:

- снижению уровня раздражительности и перепадов настроения
- уменьшению частоты возникновения головной боли
- снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний
- повышению сексуальной активности.

Лигнаны – это удивительно ценные по своему действию вещества.

Какое влияние оказывают лигнаны на организм?

- Помогают регулировать уровень эстрогена в организме, выступая в роли антагонистов или агонистов
- Обеспечивают высокую антиоксидантную защиту
- Поддерживают здоровый метаболизм глюкозы
- Поддерживают здоровый вес тела
- Уменьшают выпадение волос и ускоряют их восстановление. Лигнаны ингибируют продукцию фермента, который превращает тестостерон в ДГТ
- Способствуют регулированию плазменного холестерина за счет увеличения ЛПВП и снижения уровня ЛПНП*
- Укрепляют структуру клеток, повышая их сопротивление окислению свободными радикалами, замедляя старение
- В результате зарубежных исследований было установлено, что использование лигнана 7-HMR способствуют снижению рисков развития опухолей в тканях молочной железы и эндометрии матки*.

Лигнариус – поддерживает гормональный баланс в организме женщины, сохраняя молодость и сексуальную активность в период климакса. Рекомендации по применению – по 1 капсуле 1 раз в день. Произведен компанией «Provero Pharma», Нидерланды.



КАЧЕСТВО СПЕРМЫ ЖИТЕЛЕЙ РАЗВИТЫХ СТРАН УПАЛО В 2 РАЗА ЗА 40 ЛЕТ

Концентрация сперматозоидов у мужчин из Северной Америки, Европы, Австралии и Новой Зеландии упало на 52,4% за последние 40 лет. Об этом пишет Scientific American со ссылкой на исследование, опубликованное в Human Reproduction Update.

По словам ученых, пугающая тенденция набирает обороты, и это не только может негативно отразиться на возможности зачать ребенка, но и свидетельствует об ухудшении здоровья мужчин в целом. Различные исследования мужской фертильности проводились с начала 90-х годов, однако результаты большинства из них были раскритикованы из-за объема выборки, сексуальной активности участников, их возраста и других факторов.

В рамках этой работы группа ученых из США, Бразилии, Дании, Израиля и Испании изучили данные 185 исследований качества спермы с 1973 г. по 2011 г. Анализ собранной информации проводился методом метарегрессии. Оказалось, что за это время концентрация сперматозоидов у жителей развитых стран упала на 52,4%, а общее их количество снизилось на 59,3%.

При этом у жителей Южной Америки, Азии и Африки не было отмечено снижения качества спермы. Ученые отмечают, что данные по мужской фертильности в этих регионах ограничены, поэтому нельзя делать однозначные выводы.



В США ОДОБРЕН НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Компания Puma Biotechnology получила маркетинговое разрешение на нератиниб (peratinitib), зарегистрированный в качестве продленной адъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы на ранней стадии. В FDA подчеркивают, что для пациентов с этой онкопатологией нератиниб стал первым препаратом для продленной адъювантной терапии. Активность нератиниба изучалась в клинических исследованиях при участии 284 пациентов, завершивших терапию trastuzumabом не более чем за 2 года до КИ. Через два года применения нератиниба у 94,2% пациенток не было признаков рецидива. В группе плацебо этот показатель составил 91,9%.

HER2-позитивные злокачественные новообразования молочной железы очень агрессивны и способны распространяться на другие органы, поэтому пациенты очень нуждаются в продленной терапии, чтобы отсрочить развитие рецидива. Нератиниб является ингибитором рецептора-2 эпидермального фактора роста человека (HER2) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).



МИНЗДРАВ УНИФИЦИРУЕТ СИСТЕМУ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Министерство здравоохранения готовит реформу системы оказания первой помощи в России. Об этом пишут «Известия» со ссылкой на Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. По данным издания, сейчас министерство формирует новую нормативно-правовую базу и готовит новый, унифицированный курс обучения методам оказания первой помощи для лиц, не имеющих медицинского образования. По словам сотрудника ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Геннадия Неудихина, в настоящее время в России отсутствует единый курс подготовки к оказанию первой помощи, а содержание инструктажей в различных учебных заведениях и организациях могут противоречить друг другу. В результате даже прошедшие люди зачастую не могут сориентироваться в критических ситуациях. Поэтому первоочередной задачей, которую сейчас решают различные ведомства, является подготовка общего курса для граждан, не являющихся медработниками, который будет давать одинаковый уровень знаний людям любой профессии.

По мнению экспертов Минздрава, навыками оказания первой помощи должны владеть как минимум 25% населения – именно при таком числе прошедших обучение можно будет рассчитывать на то, что рядом с пострадавшим в критической ситуации окажется человек, способный предпринять необходимые для спасения его жизни действия.

К преподаванию унифицированного курса первой помощи могут быть привлечены учителя ОБЖ, преподаватели автошкол, инженеры по охране труда и сотрудники МЧС и т.д. – в общей сложности несколько десятков тысяч человек.



В США ПРОВЕДЕНЫ ПЕРВЫЕ ОПЫТЫ ПО МОДИФИКАЦИИ ДНК ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА

Группа ученых из Портленда провела первые в США эксперименты по генетическому модифицированию человеческих эмбрионов с использованием технологии CRISPR, пишет MIT Technology Review.

До настоящего исследования подобные исследования с использованием эмбрионов человека проводились только в Китае. Все задействованные в американском эксперименте эмбрионы развивались не более нескольких дней, тем более не было замысла по их вынашиванию, однако значение опыта сложно переоценить. Целью ученых было изменение ДНК эмбриона, чтобы продемонстрировать возможность коррекции генов, отвечающих за развитие наследственных заболеваний, в частности бета-талассемии. В прошлом году китайские ученые применили технологию редактирования генома CRISPR/Cas9 для модификации ДНК 213 оплодотворенных человеческих яйцеклеток. С помощью технологии в геном эмбрионов была добавлена мутация, которая нарушает работу гена CCR5. Известно, что люди, родившиеся с мутацией этого гена, устойчивы к заражению ВИЧ. Согласно результатам работы, успешно модифицированы были 4 эмбриона из 26. Тем не менее даже при удачной модификации в некоторых аллелях сохранялась изначальная версия CCR5 или имелись незапланированные мутации. Методика CRISPR/Cas9 предусматривает применение димерных РНК-направляемых нуклеаз, которые могут распознавать большие последовательности ДНК и редактировать гены с высокой эффективностью в клетках человека. Активность этой системы строго зависит от корректности присоединения димерных РНК к ДНК с учетом и совпадения последовательности и ориентации молекул.



ПРОТИВНИКАМ ВАКЦИНАЦИИ МОГУТ СОКРАТИТЬ ВЫПЛАТЫ ПО БОЛЬНИЧНЫМ

Министерство здравоохранения РФ рассматривает возможность материального воздействия на родителей, которые отказываются от вакцинации своих детей. Об этом, как передает ТАСС, заявила в эфире программы НТВ «Итоги недели» Вероника Скворцова. Министр отметил, что в настоящее время у государства нет возможности непосредственно воздействовать на родителей, однако министерство обсуждает с Фондом социального страхования возможные санкции материального характера, которые могут быть применены в отношении граждан, отказывающихся от вакцинации. Одной из возможных мер может быть изменение порядка оплаты больничного листа родителям ребенка, которых заболел в результате отказа от вакцинации. Также, по словам Скворцовой, в настоящее время Минздрав разрабатывает законопроект, направленный на противодействие распространению антинаучной информации о лечении и профилактике заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции.



МИНЗДРАВ: ВРЕМЯ ОБЩЕНИЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА БУДЕТ УВЕЛИЧЕНО БЛАГОДАРЯ ОПТИМИЗАЦИИ РАБОТЫ

Министерство здравоохранения РФ принимает меры для увеличения времени, которое врач уделяет непосредственному общению с пациентом, сообщили в пресс-службе ведомства. Среди указанных мер – внедрение информационных технологий, автоматизация документооборота, перераспределение функций между врачом и средним медперсоналом.

В ведомстве напомнили, что утвержденные в 2016 г. типовые отраслевые нормы времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом, адресованы не врачу практического звена или пациенту. Они необходимы организато-

рам здравоохранения для проведения соответствующих расчетов. «Врач должен уделять пациенту столько времени, сколько необходимо с учетом состояния его здоровья», – подчеркивают в Минздраве. Речь в первую очередь идет об участковых терапевтах, врачах общей практики, неврологах, оториноларингологах, офтальмологах, акушерах-гинекологах. Утвержденные нормы были сформированы на основании проведенных Центральным НИИ организации и информатизации здравоохранения впервые за несколько десятков лет хронометрических исследований. Данные нормы превышают ранее действовавшие в Советском Союзе, а также больше средних норм, установленных во многих других государствах, например в Великобритании, Испании, Германии, Швейцарии.





РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

А.В. КОЗАЧЕНКО¹, д.м.н., З.В. РЕВАЗОВА¹, Л.В. АДАМЯН¹, акад. РАН, д.м.н., профессор, Т.А. ДЕДУРА², д.м.н., профессор

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ ПЕРЕД ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИМИ ОПЕРАЦИЯМИ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ С МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ И АНЕМИЕЙ

Цель: оценка целесообразности и безопасности применения улипристала ацетата на основании клинико-морфологического исследования.

Материалы и методы: в исследовании участвовали 78 женщин с лейомиомой, обильными менструациями и анемией. I группа – 43 пациентки, которым проводилась терапия улипристала ацетатом в течение 3 месяцев, а затем лапароскопическая миомэктомия. II группа – 35 пациенток, которым миомэктомия проводилась без предоперационной подготовки. Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, операционных параметров, патоморфологических изменений в узлах и эндометрии. По данным исходного клинико-лабораторного исследования I и II группа были практически однородны.

Результаты: на фоне терапии улипристала ацетатом у всех пациенток I группы прекратились маточные кровотечения, размер миоматозных узлов уменьшился в среднем на 25% по данным УЗИ и МРТ ($p < 0,05$), уровень гемоглобина и ферритина достиг нормальных значений ($p < 0,01$). В I группе отмечалось снижение длительности операции и кровопотери по сравнению со II группой. Были определены некоторые механизмы редукции лейомиомы. В эндометрии пациенток I группы после терапии был выявлен лекарственный патоморфоз. Однако иммуногистохимическое исследование позволило установить, что данные изменения явились доброкачественными и обратимыми.

Выводы: предоперационная подготовка улипристала ацетатом у пациенток репродуктивного возраста с миомой, маточными кровотечениями и анемией целесообразна, безопасна и патогенетически обоснована. Перспективным является возможность использования повторных курсов препарата, что в конечном итоге может отсрочить либо отменить необходимость проведения хирургического лечения.

Ключевые слова: миома матки, улипристала ацетат, СМРР, меноррагия, обильные менструальные кровотечения.

A.V. KOZACHENKO¹, MD, Z.V. REVAZOVA¹, L.V. ADAMYAN¹, Academician of RAS, MD, Prof., T.A. DEMURA², MD, Prof.

¹Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

²Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RATIONALE FOR THE ULIPRISTAL ACETATE PRE-OPERATION TREATMENT BEFORE ORGAN-PRESERVING OPERATIONS IN MYOMAS UTERUS PATIENTS WITH THE INTRAUTERINE BLEEDING AND ANAEMIA

Objective: assessment of the feasibility and safety of the use of ulipristal acetate on the basis of the clinical and morphological study.

Materials and methods: the study involved 78 women with leiomyoma, abundant menstruation and anemia. Group I – 43 patients who underwent ulipristal acetate therapy for three months and then laparoscopic myomectomy. Group II – 35 patients who were myomectomized without presurgical preparation. A comparative analysis was made of the clinic-laboratory data, operational parameters, pathomorphological changes in the nodes and endometrium. According to the original clinical laboratory study groups I and II were almost homogeneous.

Results: in the case of ulipristal acetate therapy in all group I patients uterine bleeding ceased, the size of the myomatous nodules decreased by an average of 25 per cent according to the ultrasound and the MRI ($p < 0.05$), the haemoglobin and the ferritin levels reached normal values ($p < 0.01$). In group I there was a decline in the duration of the operation and blood loss compared to group II. Some leiomyoma reduction mechanisms have been identified. In endometrium of group I patients drug pathomorphosis after therapy was diagnosed. However, the immunohistochemical study made it possible to establish that these changes were benign and reversible.

Conclusions: presurgical treatment by ulipristal acetate of reproductive age patients with myomas, uterine bleeding and anaemia is appropriate, safe and pathogenetically justified. The possibility to use repeated courses of the drug, which may eventually postpone or cancel the need for surgical treatment is promising.

Keywords: uterine myoma, ulipristal acetate, SMPP, menorrhagia, abundant menstrual bleeding.

Вопрос о тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки остается актуальным в связи с тем, что во всем мире отмечается достаточно высокая частота и тенденция к росту данного заболевания [1–5]. На сегодняшний день используются три метода лечения миомы матки, как отдельно, так и – при необходимости – в сочетании друг с другом: хирургическое вмешательство, медикаментозная терапия, малоинвазивные методы. К сожалению, до сих пор наблюдается большая распространенность радикальных операций, которым нередко подвергаются женщины репродуктивного возраста с миомой матки и клиническими проявлениями [6–9]. Наиболее распространенным и тяжелым симптомом при лейомиоме, приводящим к развитию хронической постгеморрагической анемии и существенно снижающим качество жизни женщин, являются обильные менструальные кровотечения (ОМК), ранее обозначавшиеся терминами «меноррагия» или «менометроррагия» [10–12]. По данным литературы, примерно $\frac{2}{3}$ операций во всем мире по поводу миомы матки, сопровождающейся маточными кровотечениями, приходится на гистерэктомию [1, 10, 13, 14]. Однако нельзя не учитывать отказ женщин от удаления матки в связи с желанием реализовать репродуктивную функцию, а также по другим различным причинам, что служит основанием для проведения органосохраняющих операций у больных репродуктивного возраста с миомой матки и маточными кровотечениями [5, 15]. Миомэктомия нередко бывает сопряжена с техническими сложностями, связанными с размерами матки и миоматозных узлов, их локализацией, повышенной кровоточивостью тканей, а также со степенью развившейся постгеморрагической анемии. В связи с этим для оптимизации оперативного вмешательства у пациенток с миомой матки, ОМК и анемией нередко необходима предварительная медикаментозная терапия, направленная на остановку кровотечений, уменьшение размеров опухоли, коррекцию анемии.

В настоящее время в качестве медикаментозной терапии миомы матки активно используется препарат из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УА), оказывающий прямое воздействие на клетки опухоли и эндометрий. Он обратимо блокирует прогестероновые рецепторы (ПР) в тканях миомы, снижает пролиферацию и усиливает апоптоз, имеет минимальное сродство к рецепторам андрогенов, эстрогенов и минералокортикоидов, подавляет экспрессию факторов роста и ангиогенеза [16–18]. Препарат тормозит овуляцию, оказывая лишь частичное ингибирующее влияние на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). При этом уровень эстрадиола остается в пределах нормы, тем самым предотвращается преовуляторный всплеск лютеинизирующего гормона (ЛГ) [19–21]. Особенностью препарата являются его смешанные свойства и как антагониста, и как агониста рецепторов прогестерона. Под влиянием УА, так же как при использовании чистых антагонистов ПР (мифепристон), возникают изменения конфигурации лиганд-связывающего домена ПР, позволяющие взаимодействовать с корепрессорами (NCoR). В то же

время под воздействием препарата рецепторы прогестерона связываются и с коактиваторами (SRC), что не происходит при взаимодействии с чистыми антагонистами [19, 22–25]. Вышеперечисленные свойства препарата определяют возможность его применения в предоперационной подготовке, а также в длительном лечении пациенток с миомой матки и ОМК [16, 17, 21, 26–30].

Несмотря на большое число публикаций, в настоящее время представлено недостаточно данных, объясняющих механизмы, лежащие в основе клинических эффектов УА. В связи с чем актуальным является оценка целесообразности и безопасности применения УА на основании клинико-морфологического исследования, что и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 78 женщин в возрасте 25–45 лет с миомой матки, сопровождающейся ОМК и анемией. I группу (основную) составили 43 пациентки, которым перед хирургическим вмешательством проводилась медикаментозная терапия УА (ЭСМИЯ®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) 5 мг в течение 3 месяцев, затем оперативное лечение в объеме лапароскопической миомэктомии, гистероскопии и диагностического выскабливания эндометрия. Медикаментозное лечение назначалось после обследования: стандартные общеклинические исследования, цитологическое исследование соскобов шейки матки, УЗИ и МРТ (при необходимости) органов малого таза, СА-125 при необходимости. В связи с эффектом УА, оказываемым на эндометрий и выраженным в неспецифических морфологических изменениях PAEC (progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [31–33], пациенткам I группы в обязательном порядке проводилось взятие пайпель-биопсии эндометрия до лечения и через 6 месяцев после завершения терапии. II группа (контрольная) – 35 пациенток, которым оперативное вмешательство проводили без предварительной предоперационной подготовки. В обеих группах при уровне гемоглобина менее 90 г/л проводилась антианемическая терапия с использованием таблетированной формы железа (III) гидроксид полимальтозата, 250–300 мг/сут перорально. Всем пациенткам на этапе первичного осмотра было выполнено стандартное общеклиническое обследование, инструментальные и лабораторные исследования. Каждой пациенткой было подписано информированное согласие.

Пациенткам была выполнена лапароскопическая миомэктомия, гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия с использованием соответствующей аппаратуры фирмы Karl Storz (Германия) на базе отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Было проведено макроскопическое, морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование миоматозных узлов и эндометрия в I и II группах на базе 1-го патолого-анатомического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» (2014–2016). Образцы тканей фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч. Далее проводилась обработка материала по стандартной

методике, после производилась заливка в парафин, изготовление срезов толщиной 4–5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином – эозином. При ИГХ-исследовании были использованы следующие антитела: к ER-α (клон 1D5, RTU, Dako), PgR (клон PR636, RTU, Dako), Ki-67 и p16 в миоме (метод двойного окрашивания – kit CIN tec PLUS, Roche), Ki-67 в эндометрии (клон MIB-1, RTU, Dako), VEGF (клон VG-1, 1:100, Abcam), TGF-β в миоме (клон TB21, 1:1000, Thermo Scientific), PTEN в эндометрии (клон 6H2.1, 1:100, Dako). Особое внимание в работе было уделено изучению экспрессии корепрессора ядерных рецепторов NCoR-1 (1:200, ThermoFisher Scientific) и коактиватора стероидных рецепторов SRC-1 (клон 1135/H4, 1:300, ThermoFisher Scientific). Степень выраженности экспрессии PgR, ER, SRC-1, NCoR-1 оценивали по системе HistoScore по количеству и интенсивности окрашенных ядер лейомиоцитов: до 80 – низкая, 80–140 – умеренная, 141–300 – выраженная экспрессия. В оценке экспрессии Ki-67, VEGF был использован полуколичественный балльный метод подсчета: до 10% окрашенных клеток – 1 балл, от 10 до 20% – 2 балла, 20–40% – 4 балла и более 40% – 6 баллов (1–2 – низкая, 3–4 – умеренная, 5–6 – высокая экспрессия).

В настоящее время в качестве медикаментозной терапии миомы матки активно используется препарат из группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УА), оказывающий прямое воздействие на клетки опухоли и эндометрия

На первом этапе исследования была проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных данных в I группе (до и после лечения) и II группе, проанализированы особенности течения операции и послеоперационного периода. На втором этапе проведен сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических изменений в узлах и эндометрии в обеих группах.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0. Достоверность различий между двумя группами анализировалась с помощью определения критерия Стьюдента, непараметрического анализа по Манну – Уитни. Проведен χ^2 -тест для сравнения категориальных данных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе средний возраст больных составил $35,2 \pm 4,8$ года, во II группе – $34,8 \pm 4,21$ года. Основной жалобой женщин было наличие обильных менструаций. Степень тяжести менструальной кровопотери определялась в баллах по графической шкале оценки кровопотери (РВАС – pictorial bleeding assessment chart) [34] и в среднем составила $341,4 \pm 84,7$ и $359,6 \pm 91,5$ в I и II группах соответственно. Сопутствующие жалобы включали в себя болезненные менструации, тянущие боли внизу

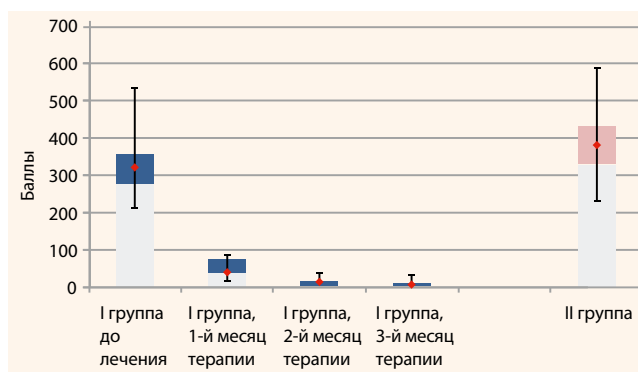
живота, утомляемость и слабость, скудные кровянистые выделения по типу «мазни» до и после менструации. Интенсивность болевого синдрома составила в среднем $6,9 \pm 1,6$ балла в I группе и $6,5 \pm 1,7$ балла во II группе. Уровень гемоглобина в среднем составил $94,3 \pm 12,7$ и $101,5 \pm 8,7$ г/л в I и II группах соответственно. У большинства пациенток отмечалось снижение гематокрита ($<36\%$), у более чем половины женщин – снижение уровня ферритина как наиболее информативного показателя запаса железа. При оценке гормонального статуса у всех пациенток уровень тропных гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ, пролактин), половых стероидов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), гормонов щитовидной железы находился в пределах возрастной нормы. По данным УЗИ, в обеих группах преобладало наличие множественной миомы матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов. Толщина эндометрия, по данным эхографии, у всех пациенток соответствовала нормальным значениям М-Эхо. В I группе 10 пациенткам было проведено МРТ-исследование органов малого таза с целью динамического наблюдения за результатами медикаментозной терапии УА. В четырех случаях была выявлена миома матки с центрипетальным ростом узла. В 6 случаях определялась множественная миома матки с межмышечной и межмышечно-субсерозной локализацией узлов.

В целом при сравнительном анализе исходной клинико-лабораторной характеристики в обеих группах не было выявлено выраженных статистически значимых различий.

Далее пациенткам I группы с целью предоперационной подготовки была проведена медикаментозная терапия УА в дозировке 5 мг в течение 3 месяцев. Перед лечением всем больным I группы была проведена аспирационная пайпель-биопсия слизистой полости матки. По данным гистологического исследования, ни у одной пациентки не было обнаружено патологических процессов в эндометрии.

Было выявлено, что на фоне приема УА у пациенток I группы происходила остановка менструальных кровотечений уже в первый месяц терапии, в среднем через $5,3 \pm 1,12$ дня с момента начала лечения (рис. 1). Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила в среднем $0,67 \pm 0,4$ балла по сравнению с исходными $6,9 \pm 1,6$ балла ($p = 0,02$). Уровень гемоглобина в основной

Рисунок 1. Распределение показателя менструальной кровопотери РВАС в исследуемых группах

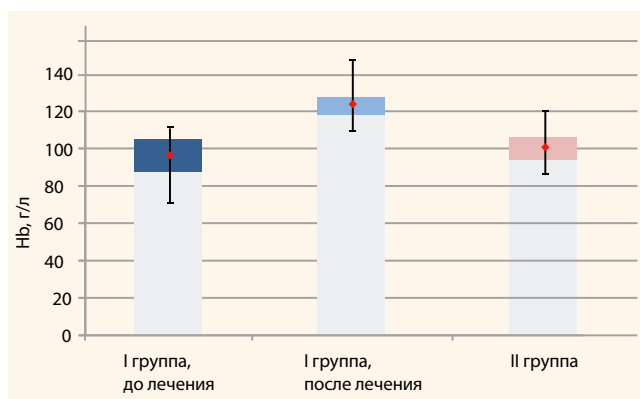


группе после терапии достиг нормальных значений у всех женщин, в среднем составив $123,4 \pm 11,2$ г/л по сравнению с исходным значением $94,3 \pm 12,7$ г/л, $p < 0,01$ (рис. 2). Также было отмечено повышение ферритина, в среднем составившего $73,2 \pm 19$ мкг/л по сравнению с $30 \pm 12,3$ мкг/л до лечения ($p < 0,01$). Размер доминантных миоматозных узлов уменьшился у большей части больных в среднем на 25% ($\Delta = -1,8$ см). Наибольшее уменьшение наблюдалось в узлах с центрипетальным ростом.

Отсутствие выраженных изменений в гормональном статусе у пациенток после медикаментозной терапии обуславливает отсутствие жалоб на приливы и эмоциональную нестабильность

По данным МРТ также было выявлено уменьшение миоматозных узлов от 15 до 37% (в среднем на 21%) с наибольшим уменьшением узлов с центрипетальным ростом. Толщина эндометрия, по данным УЗИ, находилась в пределах нормальных значений у большинства пациенток I группы после терапии УА и составила в среднем $0,9 \pm 0,4$ см. Лишь у 2 (5%) пациенток М-Эхо превышало 1,5 см. Из нежелательных явлений у 14% женщин ($n = 6$) отмечались головные боли, у 9,3% ($n = 4$) – болезненность молочных желез, что при анализе было сопоставимо с группой контроля. По результатам гормонального обследования пациенток I группы после терапии УА было выявлено снижение уровня ФСГ в среднем на 15% ($4,6 \pm 3,5$ МЕ/л), незначительное снижение ЛГ. Уровень эстрадиола ($386 \pm 145,6$ пмоль/л) и других гормонов крови находился в пределах нормативных значений. Отсутствие выраженных изменений в гормональном статусе у пациенток после медикаментозной терапии обуславливает отсутствие жалоб на приливы и эмоциональную нестабильность, а также подтверждает данные литературы о минимальной чувствительности УА к эстрогеновым, андрогеновым и минералокортикоидным рецепторам [16, 17, 23, 30, 35]. Вышеперечисленные данные согласовывались с рядом крупных исследований и позволили сделать вывод о клинической эффективности УА [16, 17, 20, 26–28, 35].

Рисунок 2. Уровень гемоглобина в I группе до и после медикаментозной терапии и в группе контроля



При анализе интраоперационных параметров в I группе отмечалось снижение длительности операции ($p = 0,043$) и объема кровопотери ($p = 0,021$) по сравнению со II группой. В послеоперационном периоде у пациенток I группы отмечалась тенденция к снижению длительности госпитализации и более высокий уровень гемоглобина на 2-е и 6-е сутки по сравнению со II группой, что можно объяснить исходными предоперационными показателями. Сравнительный анализ интраоперационных и послеоперационных параметров в обеих группах представлен в таблице.

Следует отметить, что в обеих группах в большинстве случаев отсутствовали трудности в энуклеации миоматозных узлов, в определении их границ (рис. 3). Узлы в основном имели плотно-эластическую консистенцию. В I группе у 13 пациенток (32,5%) отмечалась мягковатая консистенция узлов, но границы их были сохранены. В обеих группах преобладало наличие множественной миомы матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов, что было сопоставимо с данными УЗИ.

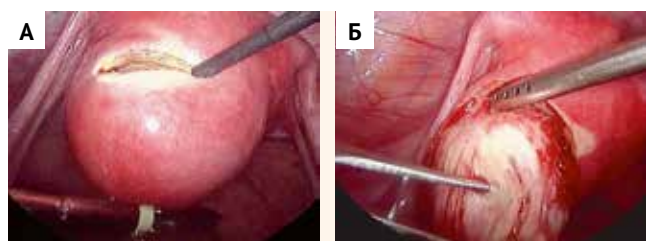
В отдаленном послеоперационном периоде большая часть женщин отметила улучшение своего состояния, отсутствие ОМК, выраженное снижение болевого синдрома. Через 6 месяцев после операции 36 пациенткам I группы и 32 пациенткам II группы было проведено контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза.

Таблица. Интраоперационные и послеоперационные параметры в исследуемых группах

	I группа (n = 40) с предоперационной терапией УА»	II группа (n = 35) без предоперационной терапии	p
Длительность операции, мин	$84,2 \pm 39,6^*$	$105,7 \pm 38,9^*$	$= 0,043$
Общая кровопотеря, мл	$160 \pm 159,7^*$	$230,5 \pm 213,6^*$	$= 0,021$
Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов, %	10% (n = 4)	14,3% (n = 5)	$= 0,054$
Длительность госпитализации, сутки	$3,8 \pm 1,1^*$	$4,1 \pm 0,9^*$	$= 0,05$
Уровень гемоглобина, г/л (2-е сутки после операции)	$107,4 \pm 13,5$ г/л*	$91,7 \pm 8,9$ г/л*	$= 0,041$
Уровень гемоглобина, г/л (6-е сутки после операции)	$115,4 \pm 9,8$ г/л*	$105,4 \pm 10,3$ г/л*	$= 0,038$

* Данные указаны как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Рисунок 3. Лапароскопическая миомэктомия после медикаментозной терапии УА



А – матка с межмышечно-субсерозным миоматозным узлом больших размеров, расположенным по задней стенке; производится рассечение стенки матки над миоматозным узлом монополярным током; Б – производится выделение миоматозного узла из ложа; узел плотной консистенции, границы его четкие

Рецидив миомы матки в основной группе после проведенной медикаментозной терапии УА и хирургического лечения был выявлен лишь у 4 пациенток (11%), во II группе миоматозные узлы были выявлены у 9 пациенток (28,1%), $p = 0,047$.

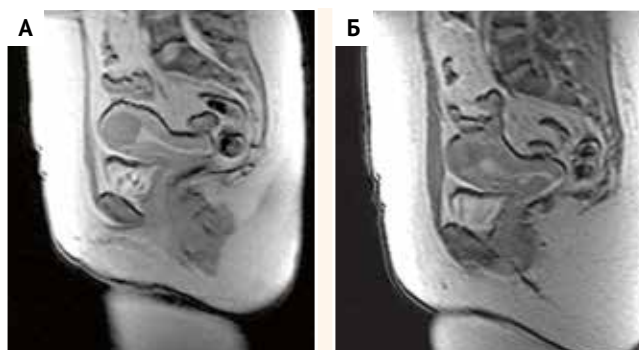
Изначально целью нашего исследования явилась предоперационная подготовка пациенток с миомой матки, ОМК и анемией для создания оптимальных условий для проведения органосохраняющего хирургического лечения. У большинства женщин после проведенной медикаментозной терапии, несмотря на прекращение маточных кровотечений и коррекцию анемии, снижение болевого синдрома, показания к операции сохранялись в связи с размерами узлов, желанием женщин в ближайшее время реализовать репродуктивную функцию. Однако у трех пациенток произошла миграция миоматозных узлов с центрипетальным ростом в мышечный слой матки, в связи с чем на УЗИ отмечалось уменьшение узла и отсутствие деформации полости матки, что также было выявлено при МРТ-исследовании (рис. 4). При этом миома матки была представлена единичным миоматозным узлом с центрипетальным ростом с исходными размерами 3,8, 4,7 и 4,5 см. Однако с учетом уменьшения размера миоматозных узлов до 2,6, 3,5 и 3,0 см, отсутствия деформации полости матки, остановки обильных маточных кровотечений и коррекции анемии была исключена необходимость оперативного вмешательства у этих больных. Пациенткам был назначен повторный курс УА, после которого узлы уменьшились еще в среднем на 15%. Так, в недавних исследованиях указывается, что в некоторых случаях отмечается выраженное уменьшение размеров миоматозных узлов, в особенности при повторных курсах терапии УА, что в конечном итоге может отсрочить либо отменить необходимость проведения хирургического лечения [27, 28, 30, 36, 37]. В России на данный момент разрешено использовать препарат длительно до 4 курсов.

Нами было проведено морфологическое и ИГХ-исследование миоматозных узлов, что позволило установить некоторые механизмы редукции лейомиомы у пациенток I группы после проведенного медикаментозного лечения УА, а именно развитие гиалиноза и склероза стромы опухоли, апоптоз и дистрофию лейомиоцитов с повышением экспрессии p16 и выраженным снижением Ki-67 в глад-

комышечных клетках, трофические расстройства в ткани узлов, проявляющиеся склерозом сосудистой стенки и снижением экспрессии VEGF и TGF- β , а также дисрегуляция гормональной рецепции, проявляющаяся снижением экспрессии коактиватора стероидных рецепторов SRC-1 при неизменной экспрессии PR и ER и сохранении уровня корепрессора ядерных рецепторов NCoR-1. Это подтверждает смешанное действие УА в тканях-мишенях [21, 23, 25], а также указывает на то, что в миоматозных узлах препарат оказывает в большей степени свойства антагониста PR.

Известно, что СМПР, в частности УА, вызывают доброкачественные изменения эндометрия, отнесенные к новому морфологическому классу «изменения эндометрия, ассоциированные с воздействием СМПР» (PAEC – progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [31–33, 38]. Нами была проведена оценка особенностей эндометрия в I группе до лечения, сразу после проведенной терапии и через 6 месяцев после ее завершения, а также во II группе. Затем проводился сравнительный анализ полученных данных. Было выявлено, что под воздействием УА в эндометрии происходит развитие доброкачественных обратимых изменений, характеризующихся кистозным расширением желез, уплотнением стромы, сосудистыми изменениями в виде расширения просвета сосудов и истончения их стенок, с низкой экспрессией Ki-67, сохранением PTEN, снижением VEGF, PgR и ER, а также снижением NCoR-1 как в эпителиальных клетках, так и в строме эндометрия и SRC-1 в эпителии. То есть в эндометрии, в отличие от лейомиомы, УА оказывает в большей степени свойства агонистов PR, что обуславливает развитие лекарственного патоморфоза. Однако присутствие корепрессоров и снижение экспрессии PgR, ER, Ki-67 с сохранением экспрессии PTEN позволяют сохранить регуляцию клеточного цикла в эндометрии и приводят к остановке маточных кровотечений, а также указывают на доброкачественность возникших морфологических изме-

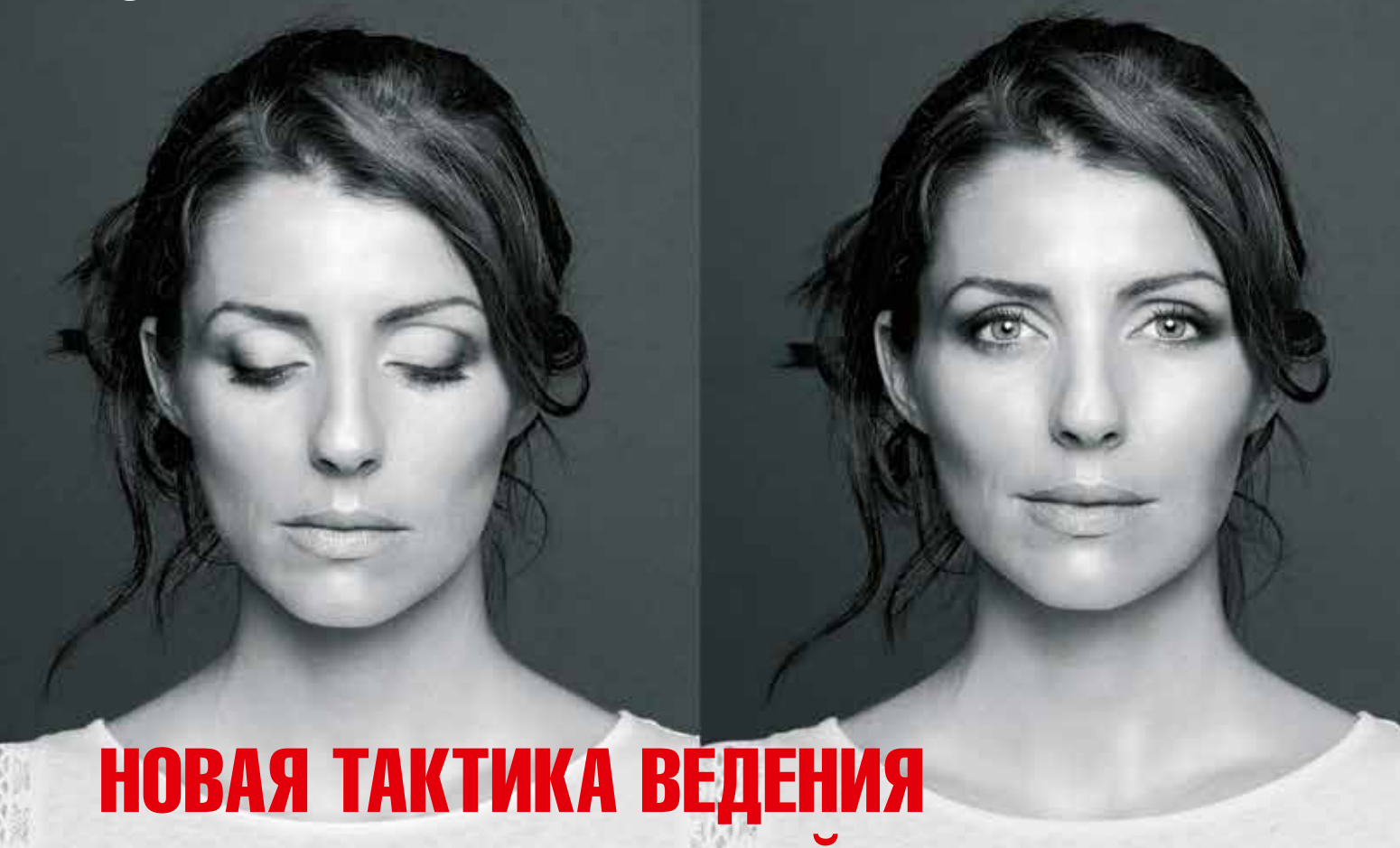
Рисунок 4. МР-изображение миоматозного узла пациентки I группы до и после медикаментозной терапии улипристала ацетатом



А – межмышечный миоматозный узел с центрипетальным ростом в дне матки, диаметр 4,5 см, деформирующий полость матки, до медикаментозной терапии УА; Б – межмышечный миоматозный узел в дне матки, мигрировавший в мышечный слой матки, расположенный близко к полости матки, однако не деформирующий ее, диаметр 3,2 см, после медикаментозной терапии УА



ГЕДЕОН РИХТЕР



НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

**Эсмия® – первый препарат для долгосрочной
терапии* миомы матки¹**

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с аГнРГ⁴
- **Более полумиллиона женщин в 77 странах получили
лечение препаратом Эсмия®³**

1. ESMYA® SmPC. May 2015. Инструкция по применению лекарственного препарата. Февраль 2016.

2. Donnez J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility®, 2015 [PEARL IV, Part 2].

3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2017.

4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). N Engl J Med 2012; 366: 5: 421-432.

* Эсмия® зарегистрирована для предоперационной и курсовой терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.¹

ЭСМИЯ® 5 мг

нений в эндометрии. Так, 6 месяцев после окончания медикаментозной терапии признаки лекарственного патоморфоза нивелировались у всех пациенток, что указывает на обратимость морфологических изменений в эндометрии и согласуется с данными литературы [11, 12, 19, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия УА у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, ОМК и анемией приводит к прекращению менструальных кровотечений, повышению уровня гемоглобина, уменьшению размеров миоматозных узлов. Медикаментозная терапия УА создает оптимальные условия для проведения органосохраняющих операций лапароскопическим доступом со снижением длительности оперативного вмешательства, объема кровопотери и благоприятного течения послеоперационного периода, а также снижает риск развития рецидива заболевания. В некоторых случаях прекращение ОМК и достаточно быстрое уменьшение размеров опухоли приводят к отмене необходимости проведения миомэктомии, а тем более гистерэктомии, что существенно сокращает

развитие возможных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, сокращает сроки реабилитации пациенток.

На основании проведенного патоморфологического исследования можно сделать вывод, что под воздействием УА и в миоматозных узлах, и в эндометрии снижается пролиферативная активность и ангиогенез, повышается апоптоз. Однако действие препарата на стероидные рецепторы, в частности ПР, в опухоли и слизистой полости матки отличается, что выражается в различной экспрессии в тканях как PgR и ER, так и корегуляторов SRC-1 и NCoR-1.

Таким образом, полученные в нашем исследовании клинические данные об уменьшении размеров миоматозных узлов, остановке маточных кровотечений, снижении общей кровопотери во время лапароскопической миомэктомии у пациенток после медикаментозного лечения УА были подтверждены данными гистологического и иммуногистохимического исследования, выявившими морфологический субстрат редукции опухоли, уменьшения обильных менструаций, что позволило обосновать целесообразность и безопасность проведенной предоперационной подготовки.



ЛИТЕРАТУРА

- Vilos JA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gyn. Canada*, 2015 Feb, 37(2): 157-81.
- Адамьян Л.В. и соавт. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2014.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2012, 6(4): 25.
- Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.ру*, 2013, 7(85): 29-32.
- Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics & Gynecology*, 2004, 104(2): 393-406.
- Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. Органосохраняющая терапия лейомиомы матки (дифференцированные подходы). *Леккер*, 2008, 9: 125-126.
- Пучков К.В., Андреева Ю.Е., Добычина А.В. Лапароскопическая гистерэктомия. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2011, 60: 70-71.
- Pundir J, Walawalkar R, Seshadri S, Khalaf Y, El-Toukhy T. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy compared with total abdominal hysterectomy for uterine fibroids. *J. of Obstet. Gyn.*, 2013 Oct, 33(7): 655-62.
- David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Hum. Reprod.*, 2007, 22(1): 260-265.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil. Steril.*, 2011, 95(7): 2204-2208.
- Суклов Н.И. Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы. *Поликлиника*, 2014, 3: 1-5.
- Хашукоева А.З., Бурденко М.В., Нариманова М.Р., Козлова О.В. Железодофицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции. *Лечащий врач*, 2014, 3: 43.
- Matteson KA, Abed H, Wheeler TL et al. A systematic review comparing hysterectomy to less invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2012, 19(1): 13-28.
- Vilos GA, Lefebvre G, Graves GR. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. SOGC clinical practice guidelines. *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, 2001, 106: 1-6.
- Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999. 150 с.
- Donnez J, Tatchuk TF, Bouchard P et al, PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 409-20.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et al, PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366: 421-32.
- Адамьян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л. и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиомы матки in vivo. *Проблемы репродукции*, 2014, 3: 25-28.
- Spitz IM. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2003, 12: 1693-1707.
- Talaullikar VS, Manyonda IT. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids. *Adv. Ther.*, 2012, 29(8): 655-665.
- Тихомиров А. Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки. *Гинекология*, 2013, 15(3): 36-38.
- Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz M. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update*, 2005, 11(3): 293-307.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Molec. Cell. Endocr.*, 2012, 25: 232-243.
- Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Molecular Endocrinology*, 2007 May, 21(5): 1066-81.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertility and Sterility*, 2011 Nov, 96(5): 1175-89.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(2): 519-527.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J et al. PEARL III Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(6): 1565-1573.
- Donnez J, Hudecek R, Donnez O et al. PEARL IV Study Group. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(2): 519-527.
- Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2016, 1: 80-87.
- Хашукоева А.З., Сухова Т.Н., Пзаева Р.А., Мосешили Г.Г. Новый метод консервативного лечения миомы матки. *Лечащий врач*, 2017, 3: 34.
- Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2009, 21: 318-324.
- Wagenfeld A, Saunders TKP, Critchley LW, Critchley HOD. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Exp. Op. Therap. Targets*, 2016, 20(9): 1045-1054.
- Williams A, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2012, 31(6): 556-569.
- Hald K, Lieng M. Assessment of periodic blood loss: interindividual and intraindividual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2014, 21(4): 662-668.
- Courtroy GE, Donnez J, Marbaix E. In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.*, 2015, 104(2): 426-434.
- Arriagada P. PEARL Extension II Study: Cumulative experience after 8 treatment courses with Ulipristal Acetate. 11th Congress of European Society of Gynecology. 21-24 October 2015.
- Willame A, Marci R, Petignat P, Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur. Rev. Pharmacol. Sci.*, 2016, 20(8): 1439-1444.
- Ravet S, Munaut C, Blacher S, Brichant G [et al.]. Persistence of an intact endometrial matrix and vessels structure in women exposed to UA-2914, a selective progesterone receptor modulator. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(11): 4525-4531.

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор, Э.Р. ДОВЛЕТАНОВА, к.м.н.

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

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ

В помощь практическому врачу

Предменструальный синдром (ПМС) – патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, которым необходимо следовать. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС, переносимость терапии и т. д.

Ключевые слова: предменструальный синдром, ПМС, качество жизни, витекс священный, *Vitex agnus-castus*, Мастодинон, Циклодинон.

N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., E.R. DOVLETHANOVA, PhD in medicine

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PREMENSTRUAL SYNDROME AND QUALITY OF LIFE OF WOMAN EFFECTIVENESS OF HERBAL DRUGS

As assistance to the practitioner

The premenstrual syndrome (PMS) is a pathological symptom that significantly reduces the quality of a woman's life. The etiology and pathogenesis to date have not been sufficiently studied, but the diagnosis, treatment and prevention that are to be complied with have been identified. The treatment of the PMS should be differentiated, taking into account the overall and reproductive health of the woman, the concomitant diseases, the degree of severity of ICP, the portability of therapy, etc.

Keywords: Premenstrual syndrome, PMS, quality of life, virgin bush, *Vitex Agnus-castus*, Mastodynion, Cyclodinon.

Предменструальный синдром (ПМС), или синдром предменструального напряжения, рассматривается не как заболевание, а как сложный симптомокомплекс – патологическое состояние, характеризующееся циклически повторяющимися физическими, психоэмоциональными, поведенческими симптомами, которые развиваются в лютеиновую фазу цикла (за 2–14 дней перед менструацией) и исчезают с ее наступлением. Некоторые исследователи считают, что ПМС возникает у каждой женщины, но проявляется легкими симптомами, которые не расцениваются женщиной как болезненное состояние [1–3].

Распространенность ПМС варьирует от 30 до 95%, в том числе от 2 до 19% женщин страдают тяжелыми формами. Частота встречаемости ПМС увеличивается с возрастом: от 19–29 лет данное состояние наблюдается у 20%, после 30 – у 47%, после 40 – у 55% женщин [4, 5].

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что ПМС подвержены эмоционально лабильные пациентки астенического телосложения, с дефицитом массы тела, а также женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом [6, 7].

Среди факторов риска ПМС выделяют наследственность, острый или хронический эмоциональный стресс, предшествующие гинекологические заболевания, психические заболевания, умственное и эмоциональное напряжение и др. [3, 5].

Существует несколько теорий, представляющих этиопатогенетические механизмы возникновения ПМС: гормональная, аллергическая, теория «водной интоксикации», гипернадпочечниковой активности и увеличения альдостерона, психосоматическая теория. Однако вне зависимости от теоретического обоснования при ПМС всегда нарушена секреция основных гормонов: эстрогенов, прогестерона, серотонина, регулирующих лютеиновую фазу менструального цикла [2, 3].

Хотя точная причина ПМС не полностью установлена, есть некоторые свидетельства того, что предменструальные симптомы могут сопровождаться скрытой (латентной) гиперпролактинемией (ЛГП) [8, 9], повышение пролактина происходит либо перед менструацией, либо в ответ на стрессовые ситуации [10, 11]. Повышенные уровни пролактина могут ингибировать развитие лютеина в организме, тем самым косвенно снижая секрецию прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [12]. ЛГП ассоциировалась с предменструальной масталгией, доброкачественными изменениями в молочных железах (фиброзно-кистозная болезнь) и бесплодием [13, 14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПМС

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных проявлений можно выделить четыре

формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую. Все множество симптомов ПМС можно разделить на поведенческие и физические. К поведенческим относятся усталость, раздражительность, забывчивость, нарушение сна, лабильное настроение, интенсивный гнев, конфликты с другими людьми, снижение интереса к обычной деятельности, социальная изоляция, трудности с концентрацией. К физическим – нарушение аппетита, различные желудочно-кишечные расстройства, вплоть до тошноты и рвоты, повышенная чувствительность груди – масталгия, мышечные и головные боли, повышение температуры, отечность, прибавка в весе и т.д. Обилие проявлений – на сегодня известно более 200 симптомов – обусловлено сложной этиологией ПМС [15, 16].

Достоверные и общедоступные критерии диагностики ПМС отсутствуют. Необходимо опираться в первую очередь на тщательно собранный анамнез и характерные клинические симптомы (психозомоциональные, обменно-эндокринные и др.), цикличность их проявления (до менструации) и исчезновения (после нее). Диагноз ПМС устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10 (N94.3 Синдром предменструального напряжения), при наличии одного или нескольких симптомов и периодичности (симптомы беспокоят женщину только в лютеиновой фазе менструального цикла).

Дифференциальную диагностику ПМС в первую очередь проводят с различными психическими заболеваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные расстройства. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и пр. [17, 18].

Перед назначением лечения требуется комплексное обследование, направленное на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При необходимости для консультации должны привлекаться смежные специалисты: психоневролог, гастроэнтеролог, терапевт. Женщин с тяжелой формой ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования, возможно, для выполнения молекулярно-генетического исследования.

Безусловно, ПМС – это многоликое патологическое состояние, влияющее на качество жизни женщины.

Качество жизни – показатель, интегрирующий физические, психологические, эмоциональные и социальные характеристики человека, что, в целом, отражает его способность адаптироваться к проявлениям болезни. У женщин с ПМС способность адаптироваться к проявлениям болезни и социальной деятельности (на работе, в жизни) существенно нарушена. Для них характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессивные состояния, иногда довольно тяжело протекающие. Все это значительно снижает качество жизни женщины в целом.

ЛЕЧЕНИЕ ПМС

Лечение ПМС должно быть индивидуальным, учитывающим имеющиеся у пациентки жалобы и симптомы. Среди основных принципов и методов лечения ПМС – соблюдение режима труда и отдыха, регулярные занятия спортом, рациональное питание.

Важную роль в лечении ПМС играет фитотерапия – применение лекарственных препаратов на растительной основе. Поскольку фитопрепараты – это лекарственные средства, созданные из экстрактов растений, состоящих, в свою очередь, из растительных клеток, то по структуре они имеют много общего с веществами, образующимися в клетках животных и человека. Переносимость этих веществ гораздо лучше, чем имеющих химическую основу. Кроме того, побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются реже, часто они не столь значимы и менее выражены. Фитопрепараты имеют значительно меньше противопоказаний. Эффект фитопрепаратов наступает медленнее, но он более стойкий и продолжительный, чем у синтетических препаратов.

Фитотерапия традиционно используется для лечения многих заболеваний [7–9, 19–22].

Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) – растение, характерное для средиземноморского региона. Основной химический состав этого растения содержит витексин, кастидин (casticin), агнузид (agnuside), р-гидроксibenзойную кислоту, алкалоиды, дитерпеноиды. Его плоды содержат флавоноиды, терпеноиды, неолининны, фенольные соединения и др. Растение оказывает положительный эффект при многих патологических состояниях, включая ПМС, масталгию, воспаление и сексуальную дисфункцию, а также помогает облегчить боль, обладая антиноцицептивным (обезболивающим) эффектом [23–25]. *Vitex agnus-castus* эффективен для уменьшения симптомов многих гинекологических проблем. Он клинически используется при аномальных маточных кровотечениях, мастодинии, ПМС. Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, используют при легкой гиперпролактинемии, дефекте лютеиновой фазы, меноррагии, они уменьшают дискомфорт и боль при менструации, могут быть назначены женщинам с миомой матки, синдромом поликистозных яичников.

Витекс священный известен во всем мире и используется с древних времен. Он обладает дофаминергическими свойствами, оказывая влияние на патогенетические механизмы развития ПМС: секрецию пролактина, гонадотропного релизинг-гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Благодаря этим эффектам препарат избирательно блокирует синтез пролактина, снижает уровень фолликулостимулирующего гормона, способствует устранению дисбаланса половых гормонов, проявляет антиоксидантный эффект, воздействует на опиоидные рецепторы.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что фитотерапия обеспечивает необходимое условие для лечения некоторых заболеваний. Органические, эконо-

мически эффективные, совместимые с организмом и имеющие минимум побочных эффектов фитопрепараты являются альтернативой в лечении некоторых заболеваний. Был проведен целый ряд исследований для изучения растений, имеющих полезную химическую и фармакологическую структуру.

Национальная ассоциация по предменструальному синдрому Великобритании (National Association for Premenstrual Syndrome) представила в 2016 г. обновленное руководство, в котором отмечает эффективность фитопрепарата, созданного на основе плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) (уровень рекомендации В).

В 2016 г. Королевская коллегия акушеров и гинекологов Великобритании представила руководство по ведению женщин с ПМС, в котором рекомендует использовать, помимо витаминных препаратов, растительные экстракты – гинкго билоба, шафран и витекс священный [26].

В России успешно применяются два препарата, содержащие витекс священный, – Мастодион® и Циклодинон®.

Циклодинон® представляет собой лекарственный растительный монопрепарат. Его назначают для лечения нарушения менструального цикла, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы. Препарат также влияет на симптомы ПМС, устраняя головную боль, отеки, нормализуя психическую лабильность, масталгию. Курс лечения составляет не менее трех месяцев, без перерывов на время менструации, и при необходимости может быть продлен.

Были получены статистически достоверные изменения средних показателей ПМС-опросников после трех мен-

струальных циклов лечения по сравнению с исходными данными. При этом побочные реакции не возникли ни у одной пациентки на фоне приема препарата, содержащего витекс священный [27]. Проведенное в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова исследование подтвердило эффективность применения Циклодинона® у женщин с ПМС средней тяжести и с тяжелыми формами. Были отмечены достоверное уменьшение проявлений ПМС, улучшение качества жизни [3].

В другом исследовании было изучено качество жизни пациенток с ПМС средней и тяжелой степени тяжести до и после лечения фитопрепаратом на основе витекса священного и комбинированным ОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режиме «24 + 4». В результате лечения улучшилось состояние пациенток, качество их жизни. Более выраженный эффект отмечен в отношении обменно-эндокринных и физических проявлений ПМС (снижение аппетита, вздутие живота, мастодиния, масталгия и болевые проявления) [6].

Интерес представляют исследования, в которых сравнивались результаты применения экстракта *Vitex* и флуоксетина в лечении ПМДД (предменструальное дисфорическое расстройство). Клиническое улучшение наблюдалось в течение 8 недель у 57,9% из 20 участников, которые получали экстракт *Vitex* (20–40 мг/день), по сравнению с 68,4% из 21 участников, получающих флуоксетин (20–40 мг/сут). Оценивались такие симптомы, как раздражительность, болезненность/повышенная чувствительность



Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

Мастодион®

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



www.bionorica.ru www.mastopatiaforum.ru

Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РЕКЛАМА

груди, отечность, избыточный аппетит, депрессивные состояния, раздражительность, бессонница, нервное напряжение, чувство неконтролируемости, боли внизу живота. Был сделан вывод, что флуоксетин может быть более эффективным для психологических симптомов, тогда как витекс священный может быть более эффективным для физических симптомов [28].

Мастодион® – комбинированный лекарственный препарат. Наибольшую эффективность препарат продемонстрировал в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, синдрома мастодинии, а также ПМС. Длительность курса лечения составляет не менее трех месяцев без перерыва на время менструации.

В целом ряде исследований было доказано, что Мастодион® нормализует состояние вегетативной нервной системы при ПМС и купирует болезненные состояния в молочных железах. Исследование, проведенное в 2011 г., показало положительную динамику индекса Кердо, который отражает наличие и степень вегетативного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, на фоне лечения Мастодином®. У пациенток после терапии Мастодином® наблюдалась нормализация функционального состояния симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Доказано, что дофаминергическое действие, которое оказывает Мастодион®, влияет на уровень пролактина. Именно экстракт витекса священного (*Vitex agnus-castus*) содержит дофаминергические соединения, принадлежащие дитерпенам, и путем связывания с рецепторами допамина-2 (DA-2) проявляет дофаминергическую активность, что в дальнейшем приводит к ингибированию пролактина и нормализации соотношения гормонов на уровне органов-мишеней, что, в свою очередь, уменьшает риск возникновения доброкачественных изменений в молочных железах [13].

Исследования демонстрируют эффективность лечения масталгии при использовании Мастодиона®. Более чем 70% пациенток, принимавших Мастодион® в течение трех месяцев, отмечали снижение интенсивности масталгии. Систематический обзор, посвященный лечебным эффектам экстракта витекса священного, показал, что профиль безопасности был превосходным в целом для экстрактов *Vitex* во всех испытаниях, при этом неблагоприятные события были мягкими и обычно нечастыми. Качество испытаний варьировалось от слабого до очень хорошего, причем большинство оценивалось как хорошее, достоверность исследований была отмечена как высокая [17, 18, 29, 30]. Спектр используемых средств довольно широк.

Назначаются гормональные препараты, антидепрессанты, диуретики, различные витаминные препараты и микроэлементы, польза от которых подтверждена рядом исследований, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, при аллергической реакции – антигистаминные, сосудистые препараты для улучшения кровообращения в центральной нервной системе, рекомендуется изменить рацион питания и регулярно выполнять физические упражнения, при необходимости проводится психотерапия.

В качестве гормональной терапии используются микро-низированные комбинированные оральные контрацептивы (ОК), гестагенные препараты [30].

В большом количестве публикаций говорится об успешном применении при ПМС витаминов и микроэлементов.

Пиридоксин (витамин B6) [31] – кофактор, необходимый для синтеза катехоламинов и дофамина. Витамин осуществляет коррекцию обмена в нейротрансмиттерах, что обосновывает его применение при депрессивных состояниях, раздражительности, отеках, головной боли, метеоризме. Витамин E облегчает масталгию и может быть назначен в течение всего менструального цикла, но лучше – в лютеиновую фазу.

Дефицит магния может привести к симптомам ПМС, женщины, которые получали содержащие магний препараты, отмечали улучшение состояния.

В формировании симптомов ПМС может играть роль недостаток кальция. Так, на фоне приема кальция 500 мг 2 раза в день в течение трех месяцев у женщин с ПМС значительно уменьшались уровень усталости, выраженность депрессии, что было подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании [28].

Для коррекции психических расстройств при ПМС в качестве первой линии предлагается использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам. Лечение прерывистыми курсами или в постоянном режиме дает высокий эффект. Однако в начале лечения отмечались значительные побочные эффекты, в том числе головная боль, тошнота, бессонница, усталость, диарея, головокружение, снижение либидо, снижение концентрации внимания [32]. Но при выраженных психических расстройствах, в том числе при депрессии, женщину необходимо проконсультировать у психиатра или психоневролога [29, 30].

Оральные контрацептивы являются эффективным средством лечения ПМС. Они подавляют овуляцию, уменьшают толщину эндометрия, что, в свою очередь, приводит к уменьшению объема менструальной кровопотери, снижает уровень простагландина и, соответственно, снижает боль, связанную с сокращением матки [27, 33]. Некоторые побочные эффекты при приеме ОК, такие как тошнота, задержка жидкости, прибавка в весе, возможно, могут послужить причиной для отказа от приема препаратов с целью лечения ПМС. И все же ОК являются на сегодня одними из препаратов выбора при ПМС. В основном это дроспиренон-содержащие препараты, которые обладают целым рядом положительных свойств [30]. Предпочтительнее назначение гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как ибупрофен, снижают активность миометрия, ингибируя синтез простагландинов и уменьшая секрецию вазопрессина. Однако частота отказов приема препаратов этой группы составляет 25%, так как многие женщины не могут переносить НПВС из-за побочных эффектов, которые могут включать кровотечения, обострение язвенной болезни, рвоту и диарею.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМС – это патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, следовать которым необходимо. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС и т. д.

Лечение должно обязательно проводиться каждой пациентке, чтобы предотвратить переход легкой формы ПМС в тяжелую. Важную роль играют профилактические меры, направленные на улучшение физического и психоэмоционального состояния женщины с помощью диеты, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок, коррекции образа

жизни, физических упражнений и, возможно, физиотерапевтического лечения.

Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, удачно используются при ПМС, улучшая качество жизни женщины. Проведенные исследования отмечают ряд преимуществ фитопрепаратов перед синтетическими средствами: широкий терапевтический спектр действия, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов. Кроме того, фитопрепараты могут использоваться столь длительно, сколько это необходимо. И что немаловажно, применять фитопрепараты могут женщины, имеющие противопоказания к гормональной терапии.

Сегодня препараты, основанные на экстракте витекса священного, доступны в различных фармацевтических формах, включая настойки, жидкие экстракты, таблетки и гомеопатические препараты, и широко используются не только в России, но и во всем остальном мире.



ЛИТЕРАТУРА

1. Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 2006, 55(Supplement 1): 55–63.
2. Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии. *Докторская диссертация*, 2011, 372.
3. Ледина А.В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Автореферат докторской диссертации*, 2014.
4. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48, *BJOG*, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14260. November 2016, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE.
5. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50: 101–6.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Летуновская А.Б., Набиева К.Р. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81–85.
7. Mahmoud Rafieian-Kopaei and Mino Movahedi. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of *Vitex Agnus Castus*. *Electronic Physician*, 2017 January, 9(Issue 1): 3685–3689.
8. Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(2): 238–46. doi: 10.2174/138161282266615112151653.
9. Miraj S, Rafieian-Kopaei, Kiani S. Melissa officinalis L.: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2016. doi: 10.1177/2156587216663433.
10. Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Rafieian-Kopaei M, Naghdi N. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. *J Renal Inj Prev*, 2016, 5(3): 123–8. doi: 10.15171/jrip.2016.26.
11. Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadzadeh F, Ahmadi S, Rafieian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed*, 2015, 86(2): 130–6.
12. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(3): 218–30.
13. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multicenter placebo controlled study in China. *Maturitas*, 2009, 63(1): 99–103. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.006.
14. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 11. doi: 10.1186/1472-6882-14-11.
15. Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc Sci Med*, 2009, 68(8): 1498–505. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.01.036.
16. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2003, 18(3): 191–5. doi: 10.1002/hup.470.
17. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010, 50(2): 189–93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
18. Kelderhouse K1, Taylor JS. A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder. *Nurs Womens Health*, 2013 Aug-Sep, 17(4): 294–305. doi: 10.1111/1751-486X.12048.
19. Birgit M. Dietz, Atieh Hajirahimkhan, Tareisha L. Dunlap, and Judy L. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*, 2016 Oct, 68(4): 1026–1073.
20. Rafieian-Kopaei M, Saki K, Bahmani M, Ghafourian S, Sadeghifard N, Taherikalani M. Listeriosis Phytotherapy: A Review Study on the Effectiveness of Iranian Medicinal Plants in Treatment of Listeriosis. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2015. doi: 10.1177/2156587215621460.
21. M. Diana van Die, Henry G. Burger, Helena J. Teede, Kerry M. Bone. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Women's Health. Planta Med*, 2013, 79(07): 562–575.
22. Bahmani M, Sarrafchi A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. Autism: Pathophysiology and Promising Herbal Remedies. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(3): 277–85. doi: 10.2174/138161282266615112151529.
23. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 2013, 113(1): 25–9. doi: 10.1007/s13760-012-0111-4.
24. Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZI. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem pharmacol*, 2011, 81(1): 170–7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
25. van Die MD, Bone KM, Burger HG, Reece JE, Teede HJ. Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(9): 1045–8. doi: 10.1089/acm.2008.0539.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/ NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrom. 01/12/2016.
27. Marjoribanks J1, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Jun 7, 6: CD001396. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
28. Upchurch DM, Chyu L, Greendale GA, Utts J, Bair YA, Zhang G, Gold EB. Complementary and alternative medicine use among American women: findings from The National Health Interview Survey, 2002. *J Women's Health (Larchmt)*, 2007, 16: 102–113.
29. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50(2): 101–6.
30. Ледина А.В., Прилепская В.Н., Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология*, 2015, 17(1): 25–29.
31. Lauritzen C, Reuter HD, Regges R, Böhner KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*, 1997, 4(3): 183–9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
32. Andrade C. Premenstrual dysphoric disorder: General overview, treatment strategies, and focus on sertraline for symptom-onset dosing. *Indian J Psychiatry*, 2016 Jul-Sep, 58(3): 329–331. doi: 10.4103/0019-5545.192014.
33. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 2015 Dec, 82(4): 436–40. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010. Epub 2015 Aug 28.

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА¹, д.м.н., профессор, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА¹, д.м.н., А.Н. САРАНЦЕВ², к.м.н., К.В. МОРОЗОВА¹, к.м.н., А.Е. ЗЫКОВ², к.м.н., А.Ш. ХАСАН², к.м.н., Н.П. ПАНОВА², к.м.н., Ю.А. САВИНА², В.А. СУВОРОВА¹, К.Ф. ОРУДЖОВА¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

²Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В КОМПЛЕКСЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ПРЕИНВАЗИВНОГО И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных локализаций опухолей женской половой сферы. По данным ВОЗ, в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев заболевания раком шейки матки. От прогрессирования злокачественного процесса данной локализации в 2015 г. умерло 6 628 пациенток. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения [1, 2].

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, иммуномодулирующая терапия.

Y.E. DOBROKHOTOVA¹, MD, Prof., M.G. VENEDIKTOVA¹, MD, A.N. SARANTSEV², PhD in medicine, K.V. MOROZOVA¹, PhD in medicine, A.E. ZYKOV², PhD in medicine, A.S. KHASAN², PhD in medicine, N.P. PANOVA², PhD in medicine, Y.A. SAVINA², V.A. SUVOROVA¹, K.F. ORUDZHOVA¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Municipal Clinical Hospital No. 40, of the Health Care Department of the City of Moscow

APPLICATION OF UMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE COMPLEX OF RELAPSE THERAPY OF HPV-ASSOCIATED INVASIVE AND MICROINVASIVE CERVICAL CANCER

Cervical cancer is one of the most common localized tumours of the female genital sphere. According to WHO, 16 710 new cases of cervical cancer were registered in Russia in 2015. 6,628 patients died of the progression of the malignant process of this localization in 2015. The standardized morbidity rate in 2015 was 15.1 per 100 thousand of population [1, 2].

Keywords: human HPV virus, cervical cancer, immunomodulatory therapy.

По данным статистики, средний возраст заболевших составил 57 лет. Среднегодовой темп прироста заболеваемости, по данным на 2015 г., составил 2,16%. За последние 10 лет прирост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) составил более 25%, а на основании предположительных подсчетов прироста к 2020 г. данный показатель достигнет 40%. В возрасте от 15 до 39 лет РШМ является наиболее распространенной локализацией злокачественного процесса. Увеличение заболеваемости наблюдается во всех возрастных группах, однако особую настороженность вызывает рост распространенности данной злокачественной опухоли среди женщин репродуктивного возраста в диапазоне 20–39 лет, что негативно отражается на фертильности [1, 2].

Тревожным фактом является рост заболеваемости среди контингента беременных женщин: так, РШМ занимает первое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний во время гестации и, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 1,5 до 4,4% [13].

Несмотря на развитие современных профилактических мер по выявлению преклинических форм РШМ, на сегодняшний день в России подавляющее большинство новых случаев заболевания впервые регистрируется на

распространенных стадиях онкопроцесса, что обусловлено низкой комплаентностью населения в отношении обращения за медицинской помощью и недостаточной организацией профилактических осмотров.

Согласно патогенезу развития предраковых заболеваний и РШМ основная роль принадлежит инфицированию вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 45 и других серотипов). По данным литературы, в подавляющем большинстве случаев у пациенток с гистологически верифицированным РШМ определяется носительство ВПЧ. ВПЧ является крайне распространенным патогеном, путь передачи которого преимущественно половой. В России папиллома-вирусная инфекция диагностируется у 15,5% женщин, в США – у 28,6%, в странах Европы – 2 – 12% женского населения [2–5].

По данным проведенных ранее исследований, наличие ВПЧ 16-го и 18-го типов регистрируется более чем в 70% случаев гистологически верифицированного инвазивного РШМ [6]. После инфицирования ВПЧ в эпителии шейки матки происходит каскад последовательных изменений с исходом в малигнизацию. При попадании в организм ВПЧ поражает популяцию делящихся клеток базального слоя эпителия шейки матки, где проходит все стадии

продуктивного воспаления, в исходе которого развиваются цитопатические эффекты с формированием койлоцитоза. После инфицирования вирусом ВПЧ происходит персистенция его генома в эписомальной форме с продукцией вирусных частиц с развитием вторичного воспаления [5]. В дальнейшем вирусная ДНК интегрирует в клеточный геном, после чего начинается синтез онкоспецифичных белков Е6 и Е7, дестабилизирующих процессы деления клеток эпителия. Под воздействием ДНК вируса происходит мутация клеточной ДНК с нарушением стабильности клеточного генома, в результате последующей селекции накапливаются мутантные клетки, содержащие интегрированную ДНК ВПЧ. С этого момента происходит размножение мутантных клеток и начинается процесс опухолевого роста. Учитывая длительность развития вышеописанных механизмов от момента инфицирования ВПЧ, период трансформации здоровых клеток эпителия шейки матки в онкологические занимает от 5 до 10 лет [2, 5, 7].

Согласно этиотропности ВПЧ поражает только клетки эпителия шейки матки, не вызывая при этом системного иммунного ответа, вследствие чего не происходит выработки высокого уровня специфичных антител. Это способствует длительной персистенции вируса в организме при отсутствии стойкого иммунитета. На сегодняшний день не существует единой этиотропной терапии против ВПЧ, а вероятность элиминации вируса из организма обусловлена общим состоянием иммунной системы [5, 8].

Учитывая широкую распространенность РШМ среди населения, большое внимание Всемирная организация здравоохранения уделяет внедрению экономически выгодных скрининговых программ, направленных на раннее выявление предраковых заболеваний шейки матки и ранних форм злокачественного процесса. С этой целью разработан алгоритм профилактического осмотра и цитологического исследования поверхностного эпителия влажной порции шейки матки и цервикального канала для всех групп населения с различной периодичностью исходя из анамнеза, возраста и гинекологического статуса.

В настоящее время в странах Европы и США цитологическое исследование рекомендовано проводить 1 раз в 3 года начиная с возраста 21 год или спустя 3 года от начала половой жизни. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить обследование с цитологическим исследованием и ВПЧ-тестированием каждые 5 лет или только цитологическое исследование три раза в 3 года. Из группы скринингового наблюдения исключаются пациентки старше 70 лет при отсутствии патологии шейки матки в анамнезе с тремя отрицательными результатами цитологического исследования в течение 10 лет, а также женщины, ранее перенесшие экстирпацию матки по поводу доброкачественной гинекологической патологии и не живущие половой жизнью [9].

Современная медицина обладает целым арсеналом методик комплексного обследования пациенток для диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, различающихся по своей чувствительности и

специфичности. К ним относятся: определение ДНК ВПЧ с помощью реакции гибридизации вирусной ДНК с РНК-зондом (Digene-тест позволяет определить клинически значимую концентрацию ВПЧ, Cobas HPV-тест дает возможность провести качественную детекцию наиболее значимых 14 типов ВПЧ), выявление ДНК ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса; цитологическое исследование (традиционная или жидкостная); определение онкопротеев Е6 и Е7; оценка экспрессии онкопротеев p16/Ki67 иммуноцитохимическим, иммуногистохимическим методами; расширенная кольпоскопия; цитологическое исследование эпителия шейки матки (Pap-тест); новый метод забора цитологических мазков при помощи жидкостной онкоцитологии, а также гистологическое исследование биоптата шейки матки [10, 11].

Основным термином для оценки результатов цитологического исследования при наличии атипических клеток до недавнего времени являлось понятие CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), однако в 2001 г. разработана унифицированная Бетесдская система, четко регламентирующая рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению исходя из результатов цитологического исследования.

По данным Бетесдской классификации, понятие NILM (negative-for-intraepithelial-lesion-or-malignancy) характеризует отсутствие патологии или наличие доброкачественных изменений, обусловленных обратимыми репаративными и реактивными изменениями. Следующие две группы: ASC – atypical squamous cells – атипические плоские клетки неопределенного значения и ASC-US – atypical squamous cells of undetermined significance – характеризуются HSIL (ASC-H). Группа LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) характеризуется наличием атипических клеток, вероятнее всего не принадлежащих к злокачественным, по предшествующей классификации соответствует CIN I. При выявлении раковых клеток шейки матки в мазках результат трактуется как HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), эквивалентно CIN II-III. Группа ASC-H (atypical squamous cells, can not exclude HSIL) говорит о наличии атипических клеток, вероятнее всего принадлежащих к HSIL и AGC (atypical glandular cells), – ненормальные (атипичные) клетки цилиндрического эпителия. Заключение AIS (adenocarcinoma in situ) говорит о наличии карциномы in situ шейки матки [12–14].

В России на сегодняшний день не существует четко регламентированных рекомендаций по программам организованного цитологического скрининга РШМ. По данным приказа Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 №572н, определены только критерии целесообразности ежегодных профилактических гинекологических осмотров.

Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе РШМ ведущую роль занимает инфицирование ВПЧ, крайне актуальным остается вопрос выбора иммунокор-

ригирующей терапии для повышения процента элиминации вируса из организма и снижения вероятности развития опухолевой трансформации клеток эпителия шейки матки. Данный вопрос также важен в случае профилактики рецидива ВПЧ-ассоциированного РШМ после комплексного лечения. Для данной группы пациенток одним из наиболее эффективных и безопасных иммуномодуляторов является азоксимера бромид.

Азоксимера бромид получают путем трехстадийного химического синтеза, включающего реакции полимеризации, окисления и алкилирования третичного азота. Это синтетический сополимер N-оксид 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителиобразования.

Азоксимера бромид восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов. Наряду с иммуномодулирующим действием, азоксимера бромид обладает выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой азоксимера бромида. Применение данного препарата на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов, удлинить срок ремиссии. Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Цель исследования: оценить эффективность противорецидивной иммунотерапии препаратом азоксимера бромид пациенток с ВПЧ-ассоциированным преинвазивным раком шейки матки после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 74 пациентки репродуктивного возраста с диагнозом РШМ in situ на фоне инфицирования ВПЧ 16-го, 18-го типа. Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил $25,4 \pm 5,9$ года. Все пациентки находились под наблюдением и на лечении в ГКБ №40 и онкологическом диспансере №5 г. Москвы в 2015–2017 гг.

В исследование были включены пациентки с гистологически верифицированным РШМ in situ и микроинвазивным РШМ. Всем пациенткам было выполнено радикальное органосохраняющее хирургическое лечение в объеме высокой ампутации шейки матки, учитывая крайнюю заинтересованность в сохранении фертильности. По данным гистологического исследования операционного материала в крае резекции опухолевого роста не выявлено. Критерием включения пациенток в исследование также являлось носительство ВПЧ 16-го, 18-го типа, подтвержденное ПЦР-исследованием. В ходе исследования пациентки были разделены на две группы: основная – 38 женщин, получавших перед оперативным лечением и в послеоперационном периоде противорецидивную иммунокорригирующую терапию препаратом с целью подавления активности ВПЧ, и группа сравнения – 36 пациенток после хирургического лечения без иммунокоррекции.

Пациенткам основной группы после гистологической верификации диагноза перед оперативным лечением в качестве иммуномодулирующей терапии был назначен азоксимера бромид 12 мг внутримышечно ежедневно в течение 5 дней, далее через день общим курсом 15 инъекций, после чего было выполнено хирургическое лечение с повторным курсом иммунокорригирующей терапии в послеоперационном периоде.

В комплексе послеоперационного наблюдения всем пациенткам было выполнено дообследование в объеме взятия цитологических мазков с влажной порции шейки матки, кольпоскопическое исследование, клинические анализы крови и анализ крови на определение иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИНФ- γ , ФНО- α , IgG, IgA, IgM), а также общеклинический анализ крови с интервалом 3, 6, 9 и 12 месяцев после хирургического лечения, а также отдельное диагностическое выскабливание и биопсия шейки матки через 12 месяцев после хирургического лечения.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	Через 6 месяцев после хирургического лечения	До лечения	Через 6 месяцев после комплексного лечения
Лейкоциты $\times 10^3$	$2,1 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,2$
Лимфоциты	$25,2 \pm 1,3$	$26,6 \pm 1,7$	$22,5 \pm 1,2$	$39,5 \pm 0,6^*$
Моноциты	$3,2 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,6$	$3,5 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,5^*$
Гранулоциты	$33,2 \pm 1,5$	$31,6 \pm 1,2$	$32,7 \pm 1,8$	$59,2 \pm 1,5^*$

* Различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения.

Как видно из *таблицы 1*, у пациенток обеих групп наблюдается снижение уровня лейкоцитов в крови, однако в основной группе после 2 курсов азоксимера бромид произошла нормализация показателей клинического анализа крови, что отражает положительные изменения в функциональном состоянии иммунной системы.

Результаты иммунологических исследований свидетельствуют о значительной нормализации состояния иммунной системы у пациенток основной группы на фоне лечения препаратом азоксимера бромид по сравнению с показателями в основной группе перед иммунотерапией и в контрольной группе (*табл. 2*).

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с диагнозом «рак шейки матки» in situ на фоне ВПЧ 16-го, 18-го типа

Показатель	Группа контроля	Основная группа до лечения	Основная группа Через 6 месяцев после лечения
CD3+-лимфоциты, %	34,1 ± 1,2	42,9 ± 1,5	67,4 ± 1,6*
CD4+-лимфоциты, %	32,3 ± 1,3	35,1 ± 1,5	42,5 ± 1,4*
CD8+-лимфоциты, %	16,8 ± 1,8	17,4 ± 1,2	28,9 ± 1,4*
CD16+-лимфоциты, %	12,4 ± 1,7	1 1,5 ± 1,5	13,7 ± 1,5
CD20+-лимфоциты, %	8,3 ± 0,5	6,9 ± 1,2	9,3 ± 1,6
Индекс CD4+/CD8+	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,6
ИНФ-гамма, %	22,5 ± 1,7	2 3,4 ± 1,7	38,5 ± 1,8*
ФНО-альфа	7,3 ± 1,7	8,5 ± 1,2	9,4 ± 1,6
IgG, МЕ/мл	154 ± 9	171 ± 13	169 ± 17
IgM, МЕ/мл	228 ± 17	216 ± 18	176 ± 15*
IgA, МЕ/мл	342 ± 12	318 ± 18	134 ± 12*

* Различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения.

По результатам проведенной ПЦР-диагностики в группе пациенток после двух курсов препарата азоксимера бромид ни в одном случае не было выявлено ДНК ВПЧ. В группе контроля персистенция вируса по результатам ПЦР сохранялась у 28 обследованных женщин.

По данным онкоцитологии, через 6 месяцев после лечения признаков диспластических изменений эпителия не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп.

По результатам цитологического исследования через 9 месяцев после лечения в основной группе признаков дисплазии не выявлено, у 5 пациенток группы контроля выявлены признаки HSIL; после дообследования в объеме выскабливания цервикального канала и биопсии шейки матки HSIL в дальнейшем подтвержден гистологически у 4 пациенток (CIN II – 2 случая, CIN III – 2 случая) и LSIL установлен у 1 пациентки.

По результатам наблюдения через 12 месяцев у 3 пациенток основной группы, по данным онкоцитологии, выявлены признаки LSIL, у 2 пациенток – HSIL, в контрольной группе признаки HSIL наблюдались у 7 пациенток, у 4 пациенток выявлены цитологические признаки рецидива РШМ.

Всем пациенткам обеих групп было выполнено выскабливание цервикального канала и биопсия шейки матки. По результатам гистологической верификации в основной группе HSIL выявлен в двух случаях (CIN II – 1 случай, CIN III – 1 случай) и LSIL верифицирован у 3

пациенток. В группе контроля LSIL наблюдался у 2 пациенток, в 7 наблюдениях установлен HSIL (CIN II – 3 случая, CIN III – 4 случая), у 1 пациентки выявлен рецидив РШМ in situ и в 1 наблюдении установлены признаки микроинвазивного рака, соответствующего стадии T1a1N0M0.

Таким образом, суммарно за 12 месяцев наблюдения рецидив диспластических процессов в эпителии шейки матки на фоне иммунотерапии выявлен в 5 случаях (13%), в группе контроля этот показатель составил 9 наблюдений (25%).

Стоит отметить отсутствие негативных эффектов от применения азоксимера бромида в ходе всего курса лечения. Ни у одной пациентки не зафиксировано развитие побочных симптомов, что позволяет проводить эффективное лечение, не влияющее на качество жизни женщины.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что комплексный подход в лечении ВПЧ-ассоциированного преинвазивного РШМ позволяет достичь клинически значимого снижения риска рецидива в первые 12 месяцев после хирургического лечения, что особенно актуально в группе пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности. Применение препарата азоксимера бромид позволяет проводить эффективную иммунокоррекцию у онкологических больных без развития нежелательных побочных эффектов. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2017. 250 с.
2. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288.
3. Орехова Е.К., Хачатурян А.Р. Современные возможности папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2014, LXII(3): 82–88.
4. Hua F, Liu S, Zhu L, Ma N, Jiang S, Yang J. Highly expressed long non-coding RNA NNT-AS1 promotes cell proliferation and invasion through Wnt/ β -catenin signaling pathway in cervical cancer. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun 13; 92: 1128–1134.
5. Городецкая С.Б., Свешников П.Г., Бударина С.О. и др. Значение исследования уровня экспрессии онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки. *Молекулярная медицина*. 5, 2010.
6. Baseman JG and Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 2005, 32(1): 16–24.
7. Frasier L. D. Human papillomavirus infections of children. *Pediatric Annals*. 1994. 23. 354–360.
8. Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. 1; Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288.
9. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24. doi: 10.1111/1471-0528.14797. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2012, 16(3).
10. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24.
11. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Чернова В.Ф., Окушко А.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский совет. Гинекология*. Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, М., 2015: 73–76.
12. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология, под ред. Е.Г. Новиковой. М., 2012. 1. 316 с.
13. Xu H, Lin A, Shao X, Shi W, Zhang Y, Yan W. Diagnostic accuracy of high-risk HPV genotyping in women with high-grade cervical lesions: evidence for renewed the cervical cancer screening strategy in China. *Oncotarget*. 2016 Sep 10.
14. Chung SH. Cervical Cancer Screening after Perimenopause: How Is Human Papillomavirus Test Performed? *J Menopausal Med*. 2016 Aug; 22(2): 65–70.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

реклама



www.asurgery.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

27–29 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА



XVIII Мать и Дитя

ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

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



В РАМКАХ ФОРУМА:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Всероссийский научно-образовательный конгресс

Курс в рамках конгресса «Современные принципы пренатальной эхокардиографии:
от простого к сложному»

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ

VII Научно-практическая конференция



ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017

XIX Международная специализированная выставка оборудования,
лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

- + ПРЕКУРСЫ (26 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
- + ПОСТ-КОНГРЕСС (29-30 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:
 - › роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
 - › перинатальные потери – профилактика и аудит;
 - › управление качеством организации медицинской помощи.
- Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.
- Демография и репродуктивное здоровье женщин:
 - › планирование семьи;
 - › репродуктивное поведение молодежи;
 - › контрацепция в современных условиях.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:
 - › современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.
- Неотложные состояния в акушерстве:
 - › тромбозмобилические осложнения, диагностика и лечение;
 - › лечебная тактика при вращении плаценты.
- Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:
 - › инфекции, передаваемые половым путем;
 - › акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
 - › профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
 - › антибиотики и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды:
 - › инфекция как причина невынашивания беременности;
 - › аутоиммунные причины невынашивания беременности;
 - › синдром задержки развития плода.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:
 - › новые данные о патогенезе преэклампсии;
 - › полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
 - › лечение преэклампсии.
- Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:
 - › орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
 - › обменные заболевания новорожденных;
 - › иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
 - › клинический аудит в неонатологии.
- Неонатальная хирургия:
 - › современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
 - › неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.
- Перинатальный консилиум.
- Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.
- Детская гинекология: нерешенные вопросы.
- Оперативная гинекология:
 - › новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
 - › альтернативные методы лечения трубной беременности.
- Гинекологическая эндокринология:
 - › гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
 - › профилактика синдрома поликистозных яичников;
 - › возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
- Онкогинекология.
- Патология молочных желез.
- Бесплодие в браке:
 - › новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
 - › сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Заявки по учебным мероприятиям представлены в Комиссию по оценке НМО
Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет
на сайте www.mediexpo.ru

Контактная информация:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
тел.: +7 (495) 438-94-92
тел.: +7 (495) 438-77-44
e-mail: i_baranov@oparina4.ru

Регистрация делегатов
Мария Сизова
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74
e-mail: svetlana@mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор: +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru

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

Л.А. ОЗОЛИНЯ, д.м.н., профессор, С.Б. КЕРЧЕЛАЕВА, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, И.А. РАЗДОБРЕЕВ, Центр планирования семьи и репродукции, филиал №1, Департамента здравоохранения г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭФФЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

В статье обсуждаются вопросы дифференциального подхода к железодефицитной анемии и методам эффективной ее коррекции в послеродовом периоде с использованием различных железосодержащих препаратов и методов введения. Проведено сравнительное исследование применения препаратов для внутривенного введения: железа карбоксимальтозата (III), железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и препарата для перорального применения железа (III) гидроксид полимальтозат.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, послеродовой период, железа карбоксимальтозат (III), железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа (III) гидроксид полимальтозат.

L.A. OZOLINYA, MD, Prof., S.B. KERCHELAEVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, I.A. RAZDOBREEV, Family Planning and Reproduction Centre, Branch No. 1, of the Department of Health of the City of Moscow

MODERN METHODS OF EFFECTIVE CORRECTION OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA IN THE POST-NATAL PERIOD

The article discusses the differential treatment of iron deficiency anaemia and how it is effectively adjusted in the post-natal period using various iron-containing drugs and methods of introduction. A comparative study of the use of intravenous drugs has been carried out: iron carboxymaltosate (iii), iron (iii) hydroxide oligoisomaltosate and oral use of iron (III) hydroxide polimaltozate.

Key words: iron-deficiency anaemia, post-natal period, iron carboxymaltosate (iii), iron (III) hydroxide oligoisomaltosate, iron (III) hydroxide polimaltozate.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных колеблется от 21 до 80% случаев, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% случаев по уровню сывороточного железа [1, 2]. Частота ЖДА у беременных в России за последние 10 лет возросла в 6,3 раза. По данным Минздрава, каждая вторая беременная страдает ЖДА [3–5]. Частота предлатентного и латентного дефицита железа у беременных достигает 92% случаев. В III триместре беременности дефицит железа различной степени выраженности обнаруживается почти у 90% пациенток и сохраняется после родов у 55% пациенток [6, 7, 8].

На основании проведенных исследований доказано, что наиболее частыми последствиями ЖДА во время беременности являются: преждевременные роды – в 20–42%, преэклампсия – в 40%, плацентарная недостаточность – в 25%, кровотечение в послеродовом периоде – в 47% и гнойно-септические осложнения – в 12% наблюдений [2, 3, 6]. Последствиями ЖДА для родильниц является: снижение выработки грудного молока, за счет чего укорачивается период кормления грудью, эмоциональная лабильность и послеродовая депрессия, снижение физической активности [4, 6]. Проведенное в 2008 г. исследование новорожденных от матерей с ЖДА выявило у них наличие ЖДА в 48% случаев, а в процессе наблюдения у этих детей имело место отставание в психоэмоциональном и умственном развитии на ранних этапах жизни, частые ОРВИ и аллергические заболевания [4, 5].

В послеродовом периоде у многих родильниц даже после допустимой кровопотери в родах через естественные родовые пути, а тем более при кесаревом сечении значительно снижается запас железа, необходимого для синтеза гемоглобина. У родильниц, имевших дефицит железа до родов, состояние усугубляется, что может отрицательно сказаться на общем состоянии, способствовать развитию других осложнений: гнойно-воспалительные процессы, снижение репаративных возможностей тканей, венозные тромбозы и тромбоэмболии, гипогалактия. У родильниц с анемией снижаются когнитивные способности и физическая активность, что ухудшает качество жизни и возможность осуществлять уход за ребенком.

Диагностика ЖДА проводится на основании клинических проявлений и данных лабораторных исследований: уровень гемоглобина (HGB), уровень гематокрита (HCT), число эритроцитов (RBC), уровень сывороточного ферритина (СФ), уровень сывороточного железа (СЖ) и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ). На сегодняшний день диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных и родильниц, согласно Федеральному протоколу от 2010 г. [6, 7], представлены в *таблицах 1 и 2*.

Учитывая актуальность данной проблемы, **целью** нашей работы явилось сравнительное исследование эффективности внутривенного и перорального введения железосодержащих препаратов у родильниц с анемией средней и тяжелой степени тяжести в послеродовом периоде.

Таблица 1. Диагностические критерии железодефицитных состояний у беременных

Показатели	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени, типичный	МДЖ легкой степени, атипичный
Клиника	Нет	Нет	Есть	Есть/нет
Наличие заболеваний, сопровождающихся воспалением	Нет/есть	Нет/есть	Нет/есть	Есть
Морфологические изменения RBC: гипохромия, анизохромия, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз	Нет	Нет	Есть	Есть/нет
Изменения эритроцитарных инд.: MCV, MCH, MCHC, RDW	Нет	Нет	Есть	Есть/нет
Hb, г/л	122–126	110–120	90–110	90–110
RBC, 1012/л	3,9–4,2	3,7–3,85	3,3–3,7	3,3–3,7
Ht, %	37,5	35–37	30,5–35	30,5–35
СФ, мкг/л	30–50	20–30	<20	> 20
КНТ, %	> 16	> 16	<16	1-я ст. > 16 2-я ст. <16
СЖ, мкмоль/л	> 13	> 13	<12,5	1-я ст. > 13 2-я ст. < 12,5

Таблица 2. Диагностические критерии железодефицитных состояний у родильниц

Показатель	ПДЖ	ЛДЖ	МДЖ легкой степени	МДЖ средней степени	МДЖ тяжелой степени
Гемоглобин, Hb г/л	120–124	101–119	90–100	70–89	<70
Эритроциты, RBC 1012/л	3,9–4	3,3–3,9	2,8–3,3	2,5–2,8	2–2,5
Гематокрит, Ht%	37–38,5	30–37	25,5–30	23,5–25,5	15,5–23,5

ПДЖ – предлатентный дефицит железа, ЛДЖ – латентный дефицит железа, МДЖ – манифестный дефицит железа [6, 9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 98 пациенток в послеродовом периоде, которые были подразделены на три группы. В 1-ю группу были включены 33 пациентки, которым в состав комплексной терапии был включен препарат железа карбоксимальтозат (III), введенный дважды в дозах по 500 мг с интервалом в 2 суток (общая доза составила 1000 мг). Во 2-ю группу вошли 36 пациенток, которым в качестве антианемического препарата внутривенно капельно однократно вводили 1000 мг железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. В 3-ю группу вошли 29 пациенток, которым в качестве антианемического препарата назначили железа (III) гидроксид полимальтозат перорально по 300 мг/сут сроком на 3 месяца.

При изучении анамнеза обследованных пациенток установлено отсутствие влияния вредных факторов на течение беременности. Группы были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний и степени тяжести анемии. В 1-й группе средний возраст составил $29,2 \pm 1,3$; во 2-й группе – $28,1 \pm 1,5$; в 3-й группе – $30,1 \pm$

1,4 года ($p > 0,05$). Среди пациенток 1-й и 2-й групп преобладали профессии служащих (сферы образования, здравоохранения, делопроизводства): 21 (30,4%), 17 (24,6%), 11 (15,9%) пациенток соответственно. В 3-й группе преобладали домохозяйки и учащиеся средних и высших профессиональных учреждений – 11 (37,9%) и 7 (24,1%) соответственно ($p > 0,05$).

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам. Из экстрагенитальных заболеваний в 1-й группе чаще встречались хронический гастрит – у 9 (27,2%), хронический колит – у 7 (21,2%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 4 (12,2%) пациенток. Во 2-й группе хронический гастрит выявлен у 8 (22,2%), хронический колит – у 8 (22,2%), язвенная болезнь ДПК – у 5 (13,8%), хронический пиелонефрит – у 4 (11,1%) пациенток. В 3-й группе хронический гастрит имел место у 8 (27,6%), хронический колит – у 6 (20,7%), хронический цистит – у 4 (13,7%), язвенная болезнь ДПК – у 3 (8,3%), хронический пиело-

нефрит – у 3 (8,3%) пациенток ($p > 0,05$). На основании проведенного анализа мы пришли к выводу, что у обследованных пациенток достаточно часто встречалась патология желудочно-кишечного тракта. Данные заболевания могут быть одной из причин анемии как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Гинекологический анамнез: дисфункция яичников репродуктивного возраста встречалась в 1-й группе у 7 (21,2%), во 2-й группе – у 8 (22,2%), в 3-й группе – у 6 (20,7%) пациенток ($p > 0,05$). Во всех группах одинаково часто встречалась эктопия шейки матки (23,5, 22,2, 22,8% случаев соответственно). Изучая паритет в исследуемых группах, установлен факт преобладания повторнородящих пациенток: в 1-й группе – 21 (63,6%), во 2-й группе – 20 (55,5%), в 3-й группе – 18 (62,0%) случаев ($p > 0,05$). Интервал между родами составил около 1 года в 1-й группе – у 19 (57,5%), во 2-й группе – у 22 (61,1%), в 3-й группе – у 15 (51,7%) пациенток ($p > 0,05$). Известно, что небольшой интервал между родами снижает компенсаторные возможности организма женщины и не дает возможность накопить достаточное количество железа в депо [3, 4].

Данная беременность у обследованных пациенток протекала со следующими осложнениями. В I триместре отмечались: ранний токсикоз в 1-й группе – в 7 (21,2%), во 2-й группе – в 8 (22,2%), в 3-й группе – в 7 (24,1%) наблюдениях, угроза прерывания беременности имела место у 23,4; 27,7; 22,8% пациенток соответственно; анемия легкой степени – в 12,2; 13,8 и 17,2% случаев ($p > 0,05$). Во II триместре беременности чаще встречались: угроза прерывания беременности в 1-й группе – у 11 (33,3%), во 2-й группе – у 15 (41,6%), в 3-й группе – у 11 (37,9%) пациенток ($p > 0,05$). Анемия легкой степени сохранялась у 7 (21,2%) пациенток из 1-й группы, у 9 (25,0%) – из 2-й группы и у 8 (27,4%) – из 3-й группы ($p > 0,05$). В III триместре беременности чаще встречались: синдром задержки роста плода (СЗРП) (33,3, 31,6, 32,6% соответственно) и преэклампсия средней степени (21,2, 25,0, 27,4% соответственно) ($p > 0,05$). Несмотря на то что пациенткам проводилась коррекция анемии пероральными железосодержащими препаратами, к моменту родов анемия легкой степени сохранялась в 1-й группе у 5 (15,1%), во 2-й – у 6 (16,7%) и в 3-й – у 4 (13,8%) обследуемых ($p > 0,05$).

У всех обследованных 98 пациенток беременность закончилась родами. В 1-й группе у 5 (15,5%) роды были преждевременными на 34–35-й неделе беременности, у 28 (84,8%) – своевременными. Во 2-й группе преждевременные роды произошли у 6 (16,7%), а своевременные – у 30 (73,3%) пациенток. В 3-й группе преждевременные и своевременные роды составили, соответственно, 4 (13,7%) и 25 (86,2%) случаев ($p > 0,05$).

В 1-й группе из 33 обследованных 9 (27,2%) пациенток родоразрешены путем операции кесарева сечения, а 24 (72,7%) – через естественные родовые пути. Показаниями для оперативного родоразрешения явились: острая гипоксия плода – у 3 (9,1%), преэклампсия в сочетании с биологической незрелостью родовых путей и СЗРП – у 3 (9,1%), развитие клинического узкого таза в родах – у 2 (6,1%), предлежание плаценты – у 1 (3,0%). Кровопотеря

при операции кесарева сечения варьировала от 800 до 1100 мл (в среднем составила $817,50 \pm 90,38$ мл). Кровопотеря в родах через естественные родовые пути у пациенток этой группы была от 350 до 600 мл (в среднем $515,50 \pm 81,32$ мл).

Во 2-й группе из 36 обследованных 11 (30,5%) родоразрешены путем операции кесарева сечения, а у 25 (69,4%) – роды через естественные родовые пути. Показаниями для оперативного родоразрешения явились: преэклампсия в сочетании с биологической незрелостью родовых путей – в 3 (8,3%), острая гипоксия плода – в 3 (8,3%), клинический узкий таз – в 2 (5,5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 2 (5,5%), предлежание плаценты – в 1 (2,8%) наблюдениях. Кровопотеря при оперативном родоразрешении варьировала от 880 до 1200 мл (в среднем составила $915,50 \pm 94,28$ мл). Кровопотеря при родах через естественные родовые пути составляла от 380 до 600 мл (в среднем $550,50 \pm 81,32$ мл).

В 3-й группе из 29 обследованных у 5 (17,4%) пациенток роды путем операции кесарева сечения, а у 24 (82,7%) – через естественные родовые пути. Показаниями для оперативного родоразрешения явились: преэклампсия в сочетании с биологической незрелостью родовых путей – в 3 (10,3%), острая гипоксия плода – в 2 (6,9%) наблюдениях. Кровопотеря при операции кесарева сечения у пациенток 3-й группы варьировала от 700 до 1000 мл (в среднем составила $817,50 \pm 81,38$ мл), а при родах через естественные родовые пути – от 350 до 580 мл (в среднем $510,45 \pm 41,82$ мл).

Кровопотеря при кесаревом сечении и при родах через естественные родовые пути у пациенток сравниваемых групп достоверных отличий не имела и в большинстве наблюдений была допустимой: до 1000 мл – при кесаревом сечении и до 500 мл при родах через естественные родовые пути. Всем родильницам в послеродовом периоде проводили по показаниям антибактериальную, утеротоническую, антианемическую, инфузионную терапию, а также выполняли профилактику венозных тромбоэмболических осложнений (ранняя активация, эластическая компрессия нижних конечностей – всем, назначение низкомолекулярного гепарина – пациенткам умеренного и высокого риска по возникновению венозных тромбоэмболических осложнений). Также выполняли необходимые клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

Пациентки 1-й группы (33 родильницы) получали в составе комплексной терапии препарат железа карбоксимальтозат (III), который дважды вводили внутривенно капельно по 500 мг (10 мл), растворив в 200 мл стерильного физиологического раствора (на 2-е и 4-е сутки после родов), суммарная доза железосодержащего препарата составила 1000 мг. Во 2-ю группу вошли 36 родильниц, которым в качестве антианемического препарата внутривенно капельно однократно вводили 1000 мг железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. Пациенткам 3-й группы (29 родильниц) по их желанию в качестве антианемического препарата назначили железа (III) гидроксид поли-

мальтозат перорально по 300 мг/сут и рекомендовали продолжать прием данного препарата под амбулаторным контролем до 3 месяцев после родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использованные железосодержащие препараты для внутривенного введения отличаются целым рядом положительных свойств [10]. Молекула трехвалентного железа в препаратах железа карбоксимальтозат (III) и железа (III) гидроксид олигоизомальтозат находится в оболочке (встроена в матрицу) и выступает как ферритин, который защищает организм от токсического действия несвязанного железа (III) неорганической природы, т. к. обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа. После внутривенного введения макромолекулярный комплекс попадает в ретикуло-эндотелиальную систему, главным образом печени и селезенки, здесь он распадается, а затем железо попадает в кровоток, связываясь с трансферрином, и переносится в клетки организма, где используется для синтеза гемоглобина. Также железо может связываться и с гемосидерином. То есть метаболизм железа в организме контролируется физиологически, и в результате происходит повышение концентрации гемоглобина в плазме крови и пополнение запасов железа в депо. Ввиду низкой токсичности, согласно инструкции, препарат железа карбоксимальтозат (III) может назначаться в дозе до 1000 мг, а железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер®) – до 1500 мг в одном внутривенном капельном введении [10].

Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат, согласно инструкции к препарату [10], представляет собой также макромолекулярный комплекс, структура активного вещества которого сходна со структурой ядра белка ферритина – физиологического депо железа. Железа (III) гидроксид полимальтозат стабилен и в физиологических условиях не выделяет большого количества ионов железа. Из-за размера степень диффузии железа (III) гидроксид полимальтозата через слизистую оболочку

приблизительно в 40 раз меньше по сравнению с комплексом шестивалентного железа (II). Железо, входящее в состав комплекса железа (III) гидроксид полимальтозат, активно всасывается в тонком кишечнике. Препарат имеет пероральную форму и может применяться длительно. Всосавшееся железо связывается с трансферрином и используется для синтеза гемоглобина в костном мозге или хранится главным образом в печени, где связывается с ферритином, а невсосавшееся железо выводится с калом [10].

Все пациентки нормально перенесли комплексную терапию, аллергических реакций не констатировано. Побочные эффекты отмечены в единичных случаях: у 2 (6,0%) пациенток из 1-й группы (головная боль и тошнота), у 1 (2,7%) пациентки из 2-й группы (головная боль) и у 3 (10,3%) пациенток из 3-й группы (головная боль, тошнота и изменение цвета кала).

При повторных лабораторных исследованиях на 5-е сутки после родов констатировано достоверное улучшение показателей в 1-й и 2-й группах по сравнению с уровнем до внутривенного введения железосодержащих препаратов: в 1-й группе средний уровень гемоглобина составил $92,1 \pm 2,8$ г/л, во 2-й – $98,9 \pm 1,8$ г/л; средний уровень эритроцитов – $(3,1 \pm 0,1) \cdot 10^{12}/л$ и $(3,2 \pm 0,6) \cdot 10^{12}/л$; гематокрит в обеих группах в среднем составлял $34,5 \pm 1,1$ и $35,0 \pm 0,8\%$ соответственно; уровень сывороточного железа – $12,8 \pm 0,9$ и $16,5 \pm 0,8$ мкмоль/л соответственно в 1-й и 2-й группах; уровень сывороточного ферритина – $13,2 \pm 0,8$ и $15,8 \pm 0,8$ мкг/л ($p < 0,05$) (табл. 3).

Показатели лабораторных исследований в послеродовом периоде в динамике представлены на рисунках 1, 2, 3. При сравнении показателей лабораторных исследований отмечено достоверное повышение уровня гемоглобина и уровня сывороточного железа на фоне проводимой терапии в первой и второй группах, получавших внутривенно железосодержащий препарат, по сравнению с третьей группой, получавшей железосодержащий препарат перорально ($p < 0,05$). Кроме того, обращают на себя внимание и достоверные различия между первой и второй группами. У пациенток, получивших однократно железа (III) гидроксид

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований в изучаемых группах

Показатели	1-я группа до лечения	1-я группа 5 сут. леч.	2-я группа до лечения	2-я группа 5 сут. леч.	3-я группа до лечения	3-я группа 5 сут. леч.
Гемоглобин Hb, г/л	75,1 ± 3,5	92,1 ± 2,8*	70,9 ± 1,8	98,9 ± 1,8**	73,5 ± 1,6	80,1 ± 1,5
Эритроциты $10^{12}/л$	2,7 ± 0,4	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,6	3,2 ± 0,6	2,7 ± 0,9	2,9 ± 0,3
Гематокрит, %	33,5 ± 1,7	34,5 ± 1,1	33,0 ± 0,8	35,0 ± 0,8	34,1 ± 1,1	35,0 ± 0,8
Железо сыв., мкмоль/л	5,5 ± 0,1	12,8 ± 0,9*	5,4 ± 0,8	16,5 ± 0,8**	5,1 ± 1,1	6,7 ± 0,4
Ферритин сыворот., мкг/л	10,2 ± 0,8	13,2 ± 0,8*	9,8 ± 0,8	15,8 ± 0,7**	10,0 ± 0,3	11,0 ± 0,1

* Достоверные различия в 1-й группе пациенток до и после лечения ($p < 0,05$).

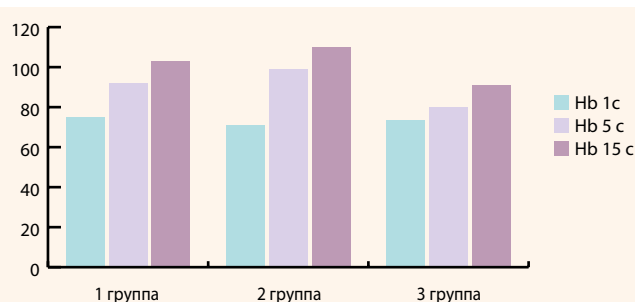
** Достоверные различия во 2-й группе пациенток до и после лечения ($p < 0,05$).

сид олигоизомальтозат (Монофер®), прирост уровня гемоглобина составил 31,0%, тогда как у пациенток, которым был дважды введен железа (III) карбоксимальтозат, уровень гемоглобина увеличился на 23,9% ($p < 0,05$). Также статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился уровень сывороточного железа у пациенток 2-й группы (на 11,1 мкмоль/л) по сравнению с приростом данного показателя у пациенток 1-й группы (на 7,3 мкмоль/л). Динамика в улучшении лабораторных показателей наметилась и у пациенток 3-й группы, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат, однако статистически значимых различий по сравнению с состоянием до начала лечения на 5-е сутки не констатировано (табл. 3). Известно, что длительность перорального введения железосодержащего препарата до получения эффекта от лечения должна быть 2–3 месяца. При дальнейшем амбулаторном наблюдении на 15-е сутки после родов у пациенток 1-й и 2-й групп уровень гемоглобина достиг нормы для родильниц и составил, соответственно, $100,4 \pm 1,2$ и $110,8 \pm 2,7$ г/л, тогда как у родильниц из 3-й группы данный показатель хоть и повысился по сравнению с таковым на 5-е сутки, но оставался все еще ниже нормы ($90,8 \pm 3,1$ г/л) ($p < 0,05$).

Следовательно, прирост уровня гемоглобина в 1-й и 2-й группах (рис. 1), получавших железосодержащий препарат внутривенно, был достоверно выше по сравнению с 3-й группой, получавшей препарат перорально ($p < 0,05$).

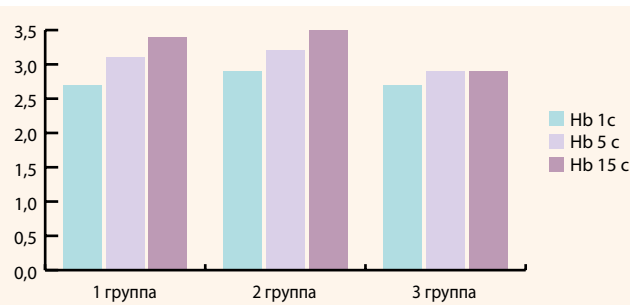
Аналогичная картина наблюдалась и в отношении прироста числа эритроцитов (рис. 2). Отмечен достоверный рост числа эритроцитов ($p < 0,05$) к концу 2-й недели от начала лечения в 1-й и 2-й группах пациенток – до нижней границы нормы родильниц по сравнению с 3-й группой.

Рисунок 1. Уровень гемоглобина (Hb, г/л) в изучаемых группах родильниц с ЖДА



Как видно из рисунка 2, отмечался достоверный рост числа эритроцитов ($p < 0,05$) к концу 2-й недели от начала лечения в 1-й и 2-й группах пациенток, получавших железосодержащий препарат внутривенно, – до нижней границы нормы родильниц. Динамика уровня гематокрита представлена на рисунке 3, из которого видно, что увеличение уровня гематокрита в 1-й и 2-й группах, получавших соответственно железа (III) карбоксималь-

Рисунок 2. Уровень числа эритроцитов ($RBC \times 10^{12}/л$) в изучаемых группах родильниц с ЖДА



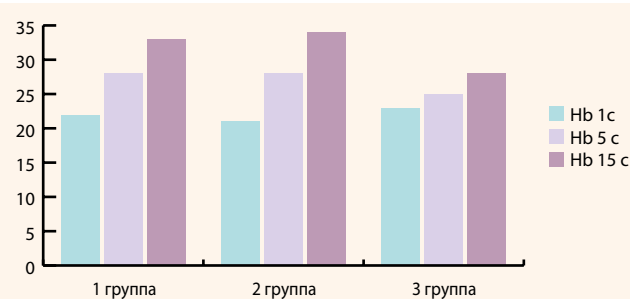
тозат и железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 3-й группе родильниц, принимавших перорально железа (III) гидроксид полимальтозат.

Ввиду низкой токсичности, согласно инструкции, препарат железа карбоксимальтозат (III) может назначаться в дозе до 1000 мг, а железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер®) – до 1500 мг в одном внутривенном капельном введении

В процессе наблюдения у пациенток 1-й и 2-й групп, получивших железосодержащий препарат внутривенно, не наблюдалось осложнений воспалительного характера, а также венозных тромбозов и тромбоэмболий, отмечалось заживление послеоперационного шва первичным натяжением, а выписка из роддома вместе с новорожденными осуществлена в обычные сроки. Пациентки 3-й группы были выписаны в среднем на $2,7 \pm 0,2$ дня позже, с рекомендациями дальнейшего амбулаторного лечения. У 3 пациенток из 29 (10,3%) была диагностирована субинволюция матки, потребовавшая дополнительного лечения. Также у 5 (17,2%) пациенток этой группы имела место гипогалактия.

Заслуживают внимания данные зарубежной литературы, которые также подтверждают эффективность применения железосодержащих препаратов у родильниц [11–14]. Кроме того, зарубежными

Рисунок 3. Уровень гематокрита (Ht, %) у обследованных родильниц с ЖДА



Высокая доза
железа за

ВИЗИТ



- Инновационная химическая структура
- Восполнение дефицита железа за один визит до 20 мг/кг
- Большая скорость введения в течение 15-60 минут
- Нет тест-дозы
- Высокий профиль безопасности
- Назначение без ограничений



ООО «Космофарм»,
107076, Москва, ул.Стромынка, д.19,корп.2
Тел: +7(495) 644-0031. Факс: +7 (495) 644-0032
E-mail: office@cosmopharm.ru



МАГНИЙ

Диаспорал® 300

- Водорастворимая форма
- Цитратная органическая соль
- В 1 пакетике содержится 300 мг элементарного Mg++



РЕКЛАМА

МАГНИЙ-ДИАСПОРАЛ® 300 –восполнение суточной потребности **МАГНИЯ** за один прием!

Производитель: Протина Фармацеутише ГмбХ, Германия

Адрес организации принимающей претензии в Москве: ООО «Космофарм», Россия, 107076, г. Москва, ул. Стромынка, д. 19, корп. 2,
Тел.: +7(495)644-0031; факс: +7(495)644-0032, www.md300.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

авторами получены интересные данные в отношении проникновения внутривенно вводимого железосодержащего препарата в грудное молоко. Проведенные исследования показали, что после внутривенного вве-

Увеличение уровня гематокрита в 1-й и 2-й группах, получивших соответственно железа (III) карбоксимальтозат и железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 3-й группе родильниц, принимавших перорально железа (III) гидроксид полимальтозат

дения железа (III) гидроксид олигоизомальтозата отмечается повышение концентрации железа в грудном молоке, но повторное определение через три дня демонстрировало нормализацию уровня железа, что

свидетельствует о безопасности лечения ЖДА данными препаратами в послеродовом периоде у лактирующих пациенток [15].

Что же касается фармакоэкономики, то стоимость двукратного введения препарата железа (III) карбоксимальтозат по 500 мг (курсовая доза – 1000 мг) составляет в настоящее время 12 086 руб., а однократное введение железа (III) гидроксид олигоизомальтозата (Монофер®) в аналогичной дозе 1000 мг – 9 081 руб. [9]. Данные экономические затраты можно расценивать как допустимые, учитывая целый ряд преимуществ, получаемых пациенткой при одно- или двукратном введении препарата по сравнению с длительным и не всегда эффективным приемом железосодержащего препарата, продолжающимся три и более месяца.

Таким образом, при лечении анемии средней и тяжелой степени тяжести в послеродовом периоде можно использовать внутривенно вводимые препараты железа, что подтверждается данными клинической практики. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Гороховская Г.Н., Зимаева Ю.О. Железодефицитная анемия у беременных. *Трудный пациент*. 2007. 39. 35–41.
2. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. *РМЖ*. 2012. 20. 17. 862–866.
3. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О. Железодефицитная анемия как фактор плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016. 12. 125–130.
4. Савченко Т.В., Агаева М.И., Дергачева И.А. Анемия и беременность. *Русский медицинский журнал*. 2016. 15. 971–975.
5. Тютюник В.Л., Балушкина А.А., Докуева Р.Э. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности. *РМЖ*. 2013. 21. 1. 22–25.
6. Коноводова Е.Н., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния и беременность. *РМЖ*. 2010. 18., 19. 1174–1178.
7. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. *Медицинская технология*. М., 2010. 27.
8. Шапошник О.Д., Рыбалова Л.Ф. Анемия у беременных. Учебно-методическое пособие для врачей курсантов. М., 2002. 31.
9. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ лекарственного препарата Монофер в лечении железодефицитной анемии. *Фармакоэкономика. Теория и практика*. 2016. 1. 4. 161–164.
10. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» www.vidal.ru/drugs/ferinject_29503; www.vidal.ru/drugs/monofer_33668; www.vidal.ru/maltofer_11548 (доступны 30.05.2017).
11. Dreyman C., Gliga F., Bejenariu C., Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, 101(1): 67–73.
12. Seid M., Derman R.J., Baker J.B. et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 199 (4): 431–37.
13. Van Wyck D., Martens M.G., Seid M.H. et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial *Obstet. Gynecol.*, 2007, 110 (2 Pt. 1): 267–78.
14. Holm C., Thomsen L.L., Norgaard A., Langhoff-Roos E.J. Single-dose intravenous iron infusion or oral iron for treatment of fatigue after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial *Vox Sanguinis*, 2017. vol. 112(3) vox 12477 https://www.holm_et_al-2017-Vox_Sanguinis.pdf доступен с 15.02.2017.
15. Holm C., Thomsen L.L., Norgaard A., Markova V., Michaelsen K.F., Langhoff-Roos J. Iron concentration in breast milk normalized within one week of a single-dose infusion of iron isomaltoside in randomized controlled trial *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatric*. 2017. 106 (2): 256260.



XV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА»
ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

3 – 4 ОКТЯБРЯ
2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XV Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», которая проводится 3 - 4 октября 2017 г. в здании Правительства Москвы. Конференция организована в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

- Департамент здравоохранения города Москвы;
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ», Центр по лечению хронических гепатитов;
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ» МГЦ СПИД;
- ГКУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ;
- ГБУЗ «Центр медицинской профилактики ДЗМ»;
- ФGAOУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;
- Кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;
- Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ;
- Кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО РУДН МЗ РФ;
- ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова»;
- ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ.

Основные темы докладов:

- Актуальные проблемы инфекционной патологии человека сегодня;
- Вирусные гепатиты А-Е – оказание медицинской помощи больным;
- Редкие инфекционные и природно-очаговые заболевания;
- Завозные инфекции, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории – эпидемиологическая ситуация в мире;
- Вич-инфекция;
- Санитарно-эпидемиологический надзор и противоэпидемическая работа;
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней;
- Противодействие распространению сочетанной ТВС + ВИЧ-инфекции в городе Москве;
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;
- Нейроинфекции;
- Организация вакцинопрофилактики в городе Москве и проблемы в ее осуществлении и мн. др.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области, а также других регионов РФ (по статистике, в 2016г. в конгрессно-выставочном мероприятии приняло участие около 712 специалистов).

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов;
- иммунобиологических и биотехнологических лекарственных средств;
- препаратов на основе рекомбинантных интерферонов;
- вакцин и анатоксинов, лечебных и диагностических сывороток, иммуноглобулинов человека;
- препаратов из донорской крови, иммуномодуляторов;
- интерферонов, бактериофагов, аллергенов и аллергоидов, антибиотиков, пробиотиков
- препаратов на основе растительного сырья, дезинфицирующих средств
- приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний;
- оборудования и тест-систем для ПЦР, ИФА-диагностики, питательных сред и диагностикумов;
- моющих, моющее-дезинфицирующих средств для моечных автоматов;
- антисептиков для рук, стерилизационной упаковки.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.

Организована online трансляция конференции.

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
Сайт: www.imfd.ru



ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У ЖЕНЩИНЫ С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ И ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В статье представлен клинический пример ведения беременности у женщины с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом. После тщательно проведенного обследования системы гемостаза была выявлена роль генетической и приобретенной тромбофилии. С современной точки зрения тромбофилия считается этиопатогенетическим фактором для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии. Обсуждается роль антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, в частности применение дипиридамола в акушерской практике.

Ключевые слова: дипиридамола, бемипарин натрия, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ишемический инсульт, антенатальная гибель плода.

D.K. KHIZROEVA, PhD in medicine, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

ANTITHROMBOTIC PREVENTION IN WOMEN WITH MEDICAL HISTORY SIGNIFICANT FOR OBSTETRIC AND THROMBOTIC EVENTS

Clinical observation

The article presents a clinical case of management of pregnancy in a woman with medical history significant for obstetric and thrombotic events. After a thorough examination of the hemostatic system the role of genetic and acquired thrombophilia was identified. From a modern point of view thrombophilia is considered to be the etiopathogenetic factor for a wide range of diseases and syndromes – fetal loss syndrome, preeclampsia, thromboembolic complications of hormonal contraception and hormonal replacement therapy. The role of anticoagulant and antiplatelet therapy is discussed, in particular the use of dipyridamole in obstetric practice.

Keywords: dipyridamole, bemiparin sodium, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, antenatal fetal death.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования, посвященные роли тромбофилий, в частности антифосфолипидного синдрома (АФС), мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводились нами с начала 90-х годов, показали крайне высокую их частоту не только у пациентов с различными тромбоэмболическими осложнениями, но и типично акушерскими осложнениями, такими как привычные выкидыши, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др. Противотромботическая терапия оказалась единственно эффективной, так как была подобрана соответственно патогенетическим механизмам АФС и генетической тромбофилии. Широко стали применяться препараты с антикоагулянтной и антиагрегантной активностью. Ниже представлен пример ведения беременности у женщины с осложненным акушерским и тромботическим анамнезом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка В., 36 лет, поступила с диагнозом *беременность 8 недель*. Угроза прерывания беременности.

Была направлена врачом женской консультации в связи с изменениями в гемостазиограмме: признаки активации внутрисосудистого свертывания крови.

Из акушерского анамнеза – данная беременность третья по счету. Первые две беременности были прерваны на сроке 20 и 35 недель в связи с антенатальной гибелью плода.

Тромботический анамнез – в возрасте 27 лет после острой респираторной инфекции и на фоне приема антибиотиков и оральных контрацептивов с целью контрацепции у женщины развился ишемический инсульт.

Семейный тромботический анамнез отягощен: у дедушки – тромбоз сосудов головного мозга в 65 лет, у бабушки – гипертоническая болезнь.

При более детальном исследовании системы гемостаза обнаружено: гиперкоагуляция, функция тромбоцитов повышена, нарушения в системе протеина С, тромбоцито-



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг №120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг №40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющими свойствами¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (№016001/01-190112 и №016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (№013897/01-280312 и №013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (№013899/01-280312 и №013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (№016001/01-190112 и №016001/01-26092014), Курантил® N25 (№013897/01-280312 и №013897/01-290514), Курантил® N75 (№013899/01-280312 и №013899/01-040614)
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

патия потребления. Пациентка была обследована на наличие приобретенной и генетической тромбофилии. Выявлена циркуляция антител к $\beta 2$ -гликопротеину I Ig G – 11,1 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл), IgM – 80,07 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл). Обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови (32 $\mu\text{моль/л}$ при норме $< 15 \mu\text{моль/л}$). Уровень гемоглобина 112 г/л, тромбоциты – $432 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $7,1 \times 10^3/\text{л}$. Выявлены следующие формы генетической тромбофилии: гетерозиготная форма мутации в гене протромбина G20210A, гомозиготная форма мутации C677T MTHFR, гомозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена-I 4G/4G, I/D-полиморфизм в «807C/T» в гене гликопротеина Gp-Ia тромбоцитов – гомозиготная форма, полиморфизм I/D в гене ангиотензин-превращающего фермента – гетерозиготная форма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выставленный окончательный диагноз – *беременность 8 недель. Осложненный акушерский анамнез (антенатальная гибель плода в 20 и 35 недель во время предыдущих беременностей). Осложненный тромботический анамнез (ишемический инсульт на фоне приема КОК и перенесенной инфекции). Генетическая тромбофилия. Антифосфолипидный синдром. Гипергомоцистеинемия. Тромбоцитоз.*

Учитывая наличие сочетанной тромбофилии, повышенного уровня тромбоцитов и резкой активации внутрисосудистого свертывания крови, незамедлительно была начата антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. Базисной терапией в данном случае был ультранизкомолекулярный гепарин – бемипарин натрия (цибор в дозе 2500×2 р/сут). В качестве антиагрегантной терапии был назначен аспирин в малой дозе 75 мг/сут. Но по параметрам системы гемостаза в динамике мы не увидели положительного эффекта – функция тромбоцитов оставалась повышенной, уровень тромбоцитов не снижался. Назначение дипиридамола в лечебной дозе оказало желаемый эффект. Уровень тромбоцитов снизился до $334 \times 10^9/\text{л}$, функция тромбоцитов была в пределах нормы. Доза дипиридамола варьировала от 150 до 225 мг/сут. Препарат был отменен в 36 недель. Учитывая наличие гипергомоцистеинемии, наряду с противотромботической терапией, были назначены Омега-3, витамины группы В, фолиевая кислота 5 мг/сут. С наступлением беременности пациентка в течение 24 недель получала микронизированный прогестерон, показанием к которому явилась циркуляция антифосфолипидных антител и возможный анти-ХГЧ-эффект и вторичная прогестероновая недостаточность. Проводимая терапия бемипарином натрия под контролем системы гемостаза проводилась вплоть до родов. В сроке 39 недель произошли самопроизвольные роды доношенным плодом, ребенок оценен по шкале Апгар 9–10 баллов. Через 10 ч после родов антикоагулянтная терапия бемипарином натрия в профилактической дозе была возобновлена и продолжалась еще в течение месяца. Послеродовый период протекал без осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ таких случаев сразу наталкивает клинициста на мысль о возможной патогенетической роли тромбофилии в генезе акушерских и тромботических проблем. Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения акушерских и тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению тромбофилии. Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, способствующие развитию тромбозов. Тромбофилия многогранна как с точки зрения клинических ее проявлений, так и ее форм. Она может быть генетически обусловленной, приобретенной (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ятрогенная и пр.), а также комбинированной – сочетание генетически приобретенной эндогенной и экзогенной формы тромбофилии. Открытие в конце XX в. (1987 г.) антифосфолипидного синдрома (АФС) и целого ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, predisposing к разнообразным тромботическим осложнениям: мутации в генах фактора V Leiden, протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизмы генов активатора плазминогена, тромбоцитарных рецепторов (1993–2000 гг.) как основных причин приобретенной и генетической тромбофилий, позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике. Так, до 1994 г. считалось, что тромбофилии являются причиной тромботических осложнений у 10% пациентов с тромбозами. На тот момент было известно лишь о таких генетически обусловленных аномалиях гемостаза, как дефицит протеина C, протеина S и антипротромбина III. Однако взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации FV Leiden, протромбина и антифосфолипидного синдрома (АФС). В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Низкомолекулярные гепарины позволили значительно повысить частоту вынашивания беременности, снизить риски развития тяжелых форм преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, фето-плацентарной недостаточности, не говоря уже о риске повторных венозных и артериальных тромбозов как во время беременности, так и в послеродовом периоде. В то же время новое развитие получило научное обоснование применения антиагрегантов и ангиопротекторов в акушерстве.

Одним из таких препаратов является дипиридамол [1]. Он является дериватом пиримидопиримидина и обладает сосудорасширяющими свойствами [2]. Обнаружено, что он угнетает агрегацию тромбоцитов в цельной крови в более низких концентрациях, чем в плазме, однако механизмы антитромбоцитарного эффекта все еще остаются спорными. В качестве возможных антитромбоцитарных механизмов в настоящее время рассматриваются:

а) угнетение тромбоцитарной фосфодиэстеразы – фермента, расщепляющего цАМФ до 5-АМФ, в результате чего происходит накопление цАМФ в тромбоцитах;

б) блокада аденозина на уровне А2-аденозиновых рецепторов тромбоцитов, что стимулирует тромбоцитарную аденилатциклазу [2, 3]. Дипиридамола обладает ангиопротекторной активностью, антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию путем снижения тонуса артериол, уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижения деформируемости эритроцитов, способствует формированию коллатералей, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции. Дипиридамола улучшает показатели доплерометрии при оценке кровотоков в системе «мать – плацента – плод», что связано, по-видимому, как с влиянием на функцию тромбоцитов, так и с вазодилатирующими эффектами и улучшением микроциркуляции [4]. Другой благоприятный эффект дипиридамола – иммуномодуляторный, благодаря которому повышается резистентность организма к инфекциям [5].

Дипиридамола много лет применяется в России с целью профилактики фетоплацентарной недостаточности. Его часто используют в акушерстве, в том числе и при преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробном страдании плода [2, 6]. Однако, к сожалению, часто применяемые дозы слишком малы, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Доза дипиридамола может варьировать от 75 до 225 мг/сут, разделенная на 3–5 приемов.

У пациенток с тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе применение низкомолекулярных гепаринов желательно начинать как можно с более ранних сроков беременности в целях снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжать в течение всего срока гестации. В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с практической точки зрения.

Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и острые осложнения беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности в группах высокого риска венозных и артериальных тромбозов у пациенток с АФС и/или генетической тромбофилией, а также у пациенток с тромбозами в анамнезе в сочетании с низкомолекулярным гепарином следует назначать дипиридамола. Точная доза и продолжительность приема определяются индивидуально в зависимости от состояния женщины, наличия или отсутствия сосудистых нарушений и аномалий в системе гемостаза, индивидуального ответа на терапию, наличия резистентности к препарату.

Помимо гормональных препаратов и витаминов, дипиридамола можно назначать на этапе планирования беременности с целью снижения риска тромбозов. В некоторых случаях гиперкоагуляционное состояние крови у будущей мамы нарушает процесс фолликулогенеза, приводя к бесплодию. В таких случаях, когда исключены другие причины бесплодия, назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии оправданно с целью улучшения микроциркуляции в тканях, что обеспечивает адекватный рост эндометрия и способствует нормальной имплантации оплодотворившейся яйцеклетки [7]. Во время беременности дипиридамола улучшает циркуляцию крови в сосудах, стабилизирует тонус сосудистой стенки, предотвращает образование тромбозов в плацентарных сосудах и обеспечивает адекватное кровоснабжение плода питательными средствами и доставку кислорода. Благоприятный исход у описанной выше пациентки стал возможным только благодаря антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Только такая терапия имеет решающее значение в предотвращении акушерских и тромботических проблем.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized anti-oxidant activity. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(9): 822-9.
2. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
3. Iuliano L, Colavita AR, Camastra C, Bello V, Quintarelli C, Alessandroni M, Piovella F, Violi F. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the anti-oxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol*, 1996 Dec, 119(7): 1438-46.
4. Kam A, Razmovski-Naumovski V, Zhou X, Troung J, Chan K. Nucleoside Transport Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(5): 871-81.
5. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Pellegrino M, Calabriso N, Storelli C, Martines G, De Caterina R. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost*, 2013 Feb, 109(2): 280-9. doi: 10.1160/TH12-05-0326.
6. Taddei S, Arzilli F, Arrighi P, Salvetti A. Dipyridamole decreases circulating renin-angiotensin system activity in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1992 Jan, 5(1): 29-31.
7. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular Management in Pregnancy: Antithrombotic Agents and Antiplatelet Agents. *Circulation*, 2015 Oct 6, 132(14): 1354-64.

НОВЫЙ РЕЖИМ

ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Гормональная контрацепция продолжает оставаться одним из наиболее эффективных методов предохранения от нежелательной беременности. Многочисленные научные исследования направлены на усовершенствование различных методов гормональной контрацепции, что, в свою очередь, дает возможность парам планировать беременность.

Комбинированная оральная контрацепция является одним из наиболее распространенных методов предупреждения нежелательной беременности во всем мире. На сегодняшний день гормональные контрацептивы отличаются между собой способом введения в организм, режимом назначения, выраженностью гестагенного влияния, наличием или отсутствием андрогенной, антиандрогенной, антиминералокортикоидной, глюкокортикоидной и другой активности.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, пролонгированный режим.

A.N. MHERYAN, PhD in medicine, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.R. DOVLETHANOVA, PhD in medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD
Kulakov Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NEW MODE OF PROLONGED HORMONAL CONTRACEPTION

Hormonal contraception continues to be one of the most effective methods of protection against unwanted pregnancies. Many research trials are aimed at improving of various methods of hormonal contraception, which in turn allows couples to plan for pregnancy. Combined oral contraception is one of the most common methods to prevent unwanted pregnancies worldwide. To date hormonal contraceptives differ between the way they are introduced into the body, the mode of indication, the expression of gestagenic influence, the presence or absence of androgenic, antiandrogenic, antimineralocorticoid, glucocorticoid and other activity.

Keywords: hormonal contraception, prolonged mode.

В настоящее время в России зарегистрировано более 40 препаратов для гормональной контрацепции. В связи с разнообразием контрацептивных средств унифицированный подход к назначению контрацептивов и четкие критерии выбора препаратов являются необходимым условием.

В конце 2015 г. на российском рынке появилась уникальная¹ коллекция контрацептивов МОДЭЛЛЬ, которая учитывает индивидуальные потребности женщины и защищает ее от нежелательной беременности в течение всей сексуальной жизни.

МОДЭЛЛЬ помогает найти решение для женщины с различными потребностями организма благодаря:

- защите от нежелательной беременности (Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПРО, МОДЭЛЛЬ ТРЕНД, МОДЭЛЛЬ МАМ, МОДЭЛЛЬ ПЬЮР и МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА),
- широкой линейке контрацептивов, которая соответствует специфическим потребностям женщины [1, 2],
- возможности находить индивидуальное решение вопроса контрацепции, основываясь на объективных критериях выбора [1, 2],
- возможности переходить на другой препарат из линейки при изменении образа жизни и потребностей, связанных со здоровьем (период лактации, акне, проблемы с репродуктивным здоровьем и др.).

В 1960 г. в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило первую оральную контрацептивную таблетку, которая содержала 10 мг норэтинодрела и 150 мкг местранола [3]. С этого момента все исследования в области гормональной контрацепции были посвящены изменению состава и режима назначения оральных контрацептивов (ОК) [4].

Первые существенные изменения в области гормональной контрацепции произошли в 1970-х годах, когда было предложено снижение дозы этинилэстрадиола с 50 мкг до 30–35 мкг. После таких изменений значительно снизились венозные тромбозы на фоне приема ОК

На тот момент общепринятым было назначение комбинированного орального контрацептива (КОК) в режиме 21/7 (21 день прием гормональных таблеток и 7 дней перерыв), что успешно применяется и по сей день. Однако данный режим не был основан на научных данных, он был предложен с целью имитации естественного менструального цикла [5].

Первые существенные изменения в области гормональной контрацепции произошли в 1970-х гг., когда было предложено снижение дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) с 50 мкг до 30–35 мкг [6, 7]. После таких изменений значительно снизились венозные тромбозы на фоне приема ОК [8].

¹ Единственная линейка контрацептивов в РФ под единым «зонтичным» брендом, в составе которой одновременно присутствуют препараты с МНН дезогестрел (0,075 мг); ципротерон (2 мг) + этинилэстрадиол (0,035 мг); дроспиренон (3 мг) + этинилэстрадиол (0,03 мг); дроспиренон (3 мг) + этинилэстрадиол (0,02 мг); левоноргестрел (0,1 мг) + этинилэстрадиол (0,02 мг) и этинилэстрадиол (0,01 мг) (<http://grls.rosminzdrav.ru/>, 13.07.2017).

Впоследствии были разработаны препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ, благодаря которым было достигнуто еще большее снижение частоты побочных эффектов, связанных с эстрогенным компонентом [9, 10]. В настоящее время большим успехом пользуются ОК, содержащие 20 мкг ЭЭ [10].

Вторым значимым этапом в области прогресса гормональной контрацепции было изменение режима приема ОК. До недавнего времени общепринятой схемой назначения КОК считалась 21/7, имитирующая 28-дневный менструальный цикл – 21 день прием КОК + 7 дней безгормонального промежутка, во время которого наступают менструальноподобные кровянистые выделения из половых путей.

Пролонгированный режим подразумевает прием гормонально-активных таблеток на протяжении 84 дней + 7 дней перерыва или прием в этот период только ЭЭ. Обоснованием для разработки и рекомендации именно такого приема КОК явилось максимально эффективное подавление функции яичников

Однако нет научно обоснованных данных об эффективности, безопасности и важности именно такого режима приема гормональной контрацепции, в связи с чем было предложено укорочение безгормонального промежутка приема КОК [11].

Многочисленные исследования в этой области позволили разработать режим приема ОК – 24/4 (24 дня приема таблеток, содержащих эстроген-гестагенные компоненты и 4 таблетки плацебо). Менструальноподобное кровотечение наступает при приеме таблеток-плацебо. Такой режим позволяет также еще более эффективно снизить активность яичников [12].

Новый режим приема ОК дает возможность укоротить дни кровянистых выделений из половых путей, уменьшить побочные явления и, соответственно, улучшить качество жизни женщины на фоне приема гормональной контрацепции [13]. Однако многочисленные и непрерывные исследования в области контрацепции позволили разработать еще более усовершенствованный режим приема ОК – пролонгированный режим.

Существуют исследования, показывающие, что во время 7-дневного перерыва в стандартном режиме приема КОК (21/7 дней) гипофиз начинает секретировать гонадотропины. В ответ на гонадотропины в яичниках активно начинают развиваться фолликулы и секретируются гормоны, в том числе эстрадиол и ингибин-В [14, 15].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) из гипофиза и ингибин-В начинают вырабатываться уже на 4-й и 5-й дни безгормонального интервала, затем повышается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола [14].

Этот 7-дневный интервал достаточен для восстановления полноценной фолликулярной фазы менструального

цикла и функционирования яичников. Секретция эстрадиола продолжает расти в следующем цикле даже на фоне приема КОК. После 7-дневного перерыва, когда восстанавливается прием гормональной контрацепции, выработка гонадотропинов гипофизом недостаточно снижается для полноценного предотвращения фолликулогенеза и овуляции [15–17].

Это особенно важно при использовании низких доз эстрогенного компонента КОК. Также необходимо отметить, что синтез эстрогенов, который возобновляется во время безгормонального промежутка, продолжает расти на фоне КОК. Снижение уровня эндогенного эстрогена отмечается лишь через 2 недели на фоне приема КОК. По данным некоторых исследователей, именно в 7-дневный безгормональный промежуток возникают многие нежелательные явления, которые в литературе описываются как абстинентный синдром [16, 17].

Пролонгированный режим подразумевает прием гормонально-активных таблеток на протяжении 84 дней + 7 дней перерыва или прием в этот период только ЭЭ. Обоснованием для разработки и рекомендации именно такого приема КОК явились высокие показатели эффективности подавления функции яичников, еще большее укорочение дней кровянистых выделений из половых путей и более выраженный положительный эффект при таких гинекологических заболеваниях, как эндометриоз, дисменорея, меноррагии и др. [18, 19].

В настоящее время в мире существует несколько вариантов пролонгированного режима приема КОК (табл.).

В сентябре 2003 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA)

Таблица. Варианты пролонгированного режима приема КОК

Состав комбинированного орального контрацептива	Схема применения комбинированного орального контрацептива
ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ	84 дня КОК + 7 дней таблетки-плацебо
ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ + ЭЭ 10 мкг	84 дня КОК + 7 дней ЭЭ 10 мкг
ЭЭ 20 мкг/100 мкг ЛНГ + ЭЭ 10 мкг	84 дня КОК + 7 дней ЭЭ 10 мкг

одобрило пролонгированный режим применения препарата 84/7 (таблетки плацебо), содержащего ЭЭ 30 мкг/левоноргестрел (ЛНГ) 150 мкг. Такой режим подразумевает 4 кровотечения отмены в год [20].

Позже, в мае 2006 г., FDA был одобрен препарат для применения в пролонгированном режиме, содержащий 150 мкг ЛНГ и 30 мкг ЭЭ + 7 дней 10 мкг ЭЭ-таблетки вместо плацебо.

Обоснованием такой эволюции от ЭЭ 30 мкг/150 мкг ЛНГ к ЭЭ 30 мкг/ЛНГ 150 мкг + 10 мкг ЭЭ является то, что прием ЭЭ вместо плацебо обеспечивает более эффективное влияние на функцию яичников, снижение побочных

Контрацептивы МОДЭЛЛЬ

МОДЭЛЛЬ МАМ

Относится к прогестиновым оральным контрацептивам, содержащим 75 мкг дезогестрела. Препарат принимается ежедневно по 1 таблетке 1 раз в день в непрерывном режиме. Контрацептивный препарат предназначен для кормящих женщин, а также для тех пациенток, которым противопоказаны эстрогены. Обладает эффективностью, сопоставимой с КОК, и не оказывает негативного влияния на состав грудного молока (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ МАМ).

МОДЭЛЛЬ ПЬЮР

Низкодозированный оральный контрацептив, содержащий 2 мг ципротерон ацетата и 35 мкг этинилэстрадиола. Назначается в режиме 21/7. Благодаря гестагенному компоненту препарат обладает выраженным антиандрогенным эффектом, в связи с чем показан для применения при различных симптомах гиперандрогении (акне, повышенная салюность волос и др.) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПЬЮР).

МОДЭЛЛЬ ПРО

Низкодозированный оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Назначается в режиме 21/7. Препарат предназначен для контрацепции. При его приеме менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность менструально-подобного кровотечения. Также следует учитывать, что дроспиренон обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ПРО).

МОДЭЛЛЬ ТРЕНД

Микродозированный оральный контрацептив, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Назначается в режиме 24/4. Показан для контрацепции, контрацепции и лечения угревой сыпи средней тяжести, контрацепции и лечения тяжелой формы ПМС. Также препятствует образованию отеков и набору веса в предменструальный период (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ТРЕНД).

МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА*

Революционный* оральный контрацептив, рассчитанный на 91 день применения, который сокращает количество менструаций до 4 раз в год и позволяет вести активный образ жизни [27]. Микродозированный КОК в фиксированном пролонгированном режиме без безгормональных промежутков. Содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола + 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола. Назначается в непрерывном режиме на протяжении 91-го дня [27].

* Первый препарат на российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинилэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня (<http://grls.rosminzdrav.ru/> 13.07.2017).

эффектов и сокращение дней с менструальноподобными кровянистыми выделениями [21].

Необходимо отметить, что все вышеизложенные режимы приема пролонгированной контрацепции в настоящее время в России пока не зарегистрированы. В октябре 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило еще один контрацептивный препарат для пролонгированного режима приема, содержащий ЭЭ 20 мкг и 100 мкг ЛНГ, затем 7 дней 10 мкг ЭЭ (ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг + 10 мкг ЭЭ). В России данный контрацептивный препарат относится к препаратам линейки МОДЭЛЛЬ – МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Официально препарат зарегистрирован 25.10.2016 г., на российском рынке – с 03.2017 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОДИНАМИКА

ЛНГ, входящий в состав препарата МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА, относится ко второму поколению прогестинов, производных 19-нортестостерона. С КОК, содержащими ЛНГ, сравнивают все новые контрацептивы в клинических испытаниях согласно международным рекомендациям и требованиям регуляторных органов [22]. ЛНГ – наиболее изученный прогестаген с хорошим профилем безопасности и переносимости [18, 22]. Для ЛНГ зафиксированы наименьшие риски развития тромбозомболических осложнений [24].

На сегодняшний день ЛНГ не только достаточно широко используется в КОК, но и входит в состав прогестиновых оральных контрацептивов, подкожных имплантатов, внутриматочной спирали, экстренной контрацепции.

Характеризуется высокой биодоступностью – 90–100%, до 99% ЛНГ связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, и сывороточным альбумином [23].

На сегодняшний день ЛНГ не только достаточно широко используется в КОК, но и входит в состав прогестиновых оральных контрацептивов, подкожных имплантатов, внутриматочной спирали, экстренной контрацепции

Эстрогенный компонент МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА представлен ЭЭ – самым распространенным компонентом в КОК в настоящее время [25, 26]. Биодоступность ЭЭ составляет лишь 43%, до 97% связывается с глобулином, связывающим половые гормоны, и сывороточным альбумином [27, 28].

Свой контрацептивный эффект МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА проявляет за счет подавления овуляции путем снижения уровня ЛГ и ФСГ, изменения цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов, структурных изменений эндометрия, в связи с чем нарушается имплантация [27, 29].

Известно, что именно ЭЭ подавляет синтез ФСГ в передней доле гипофиза, в связи с чем дополнительный прием 10 мкг ЭЭ на протяжении 7 дней обеспечивает еще

более эффективное снижение функции яичников, уменьшает длительность менструальноподобных кровянистых выделений и риск пропуска овуляции [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Для оценки показателей эффективности и профиля безопасности контрацептивного препарата, содержащего 20 мкг/ЛНГ 100 мкг+ 10 мкг ЭЭ¹, Кролл Р. и соавт. в 2010 г. провели многоцентровое открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование в 56 центрах на территории США. В исследование было включено 2 185 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые принимали по одной таблетке в день примерно в одно и то же время. Общая продолжительность приема препарата составляла 4 последовательных 91-дневных цикла без перерывов. Частота нежелательных явлений составила 11,6 % и была сопоставима с таковой при приеме других низкодозированных КОК. Индекс Перля с учетом жестких правил подсчета, приближенных к типичному применению, составил 2,74 (95% ДИ, 1,92–3,78) [30]. Например, в крупном исследовании Trussell J, 2011, значение индекса Перля при «типичном» применении для всех оральных контрацептивов достигал 9 [30].

Исследователи зарегистрировали незначительные изменения лабораторных показателей у нескольких участниц (увеличение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), но все они были расценены как не имеющие клинического значения. В целом на протяжении 1 года тенденции к увеличению или снижению массы тела от исходного уровня также зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза.

Препарат продемонстрировал благоприятный профиль и контроль менструального цикла. Незапланированные кровотечения уменьшались с 5 дней во время первого наблюдательного периода до 1 дня во время 2-го цикла наблюдения. Во время 3-го и 4-го циклов незапланированных кровотечений не было. О кровомазании сообщали чаще, однако количество дней с кровомазанием уменьшилось с 10 в первом цикле до 3 дней к 4-му циклу наблюдения. Большинство женщин сообщали о 6 или менее днях незапланированных кровотечений каждый цикл наблюдения. Процент женщин, сообщивших о 7 и более днях незапланированного кровотечения, уменьшился с 39,7% в первом 91-дневном цикле до 23,2% во 2-м, 19,8% – в 3-м и 18,3% к 4-му циклу. Запланированное кровотечение было постоянным (по наличию и длительности) во всех циклах наблюдения и составило от 2 до 3 дней. Во время исследования не было зарегистрировано случаев гиперплазии или атипичии эндометрия.

КОК в пролонгированном 91-дневном режиме обеспечивал надежную контрацепцию и профиль безопасности, сопоставимый с другими КОК. Были продемонстрированы приемлемые параметры контроля менструального цикла.

¹ Препарат Loseasonique (зарегистрирован в России под торговым названием МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА).



МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА

Революционный¹ контрацептив для приема в пролонгированном режиме², который сокращает количество менструаций до 4 раз в год².

Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Регистрационный номер: ЛП-003921. Торговое название: МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Международное непатентованное или группировочное наименование: левоноргестрел + этинэстрадиол и этинэстрадиол [набор]. Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Контрацептивное средство комбинированное (стероид + гестаген). Показания к применению: Пероральная контрацепция. Противопоказания: тромбозы и тромбоэмболии; состояния, предшествующие тромбозу; множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами; неконтролируемая артериальная гипертензия; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени; опухоли печени; тяжелая дислипидемия; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременное применение с препаратами, способствующими снижению чувствительности к любому из компонентов препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; период постменопаузы. Полная информация – см. инструкцию по применению. Способ применения и дозы: Препарат принимают внутрь непрерывно в течение 91 дня по 1 таблетке в сутки в одно и то же время в порядке, указанном на упаковке. Каждый последующий цикл приема препарата длительно 91 день начинают без перерыва на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Полная информация – см. инструкцию по применению. Побочное действие: наиболее частые побочные эффекты – грибовидные инфекции, насморк, депрессия, головная боль, мигрень, тошнота, боль в области живота, акне, боль в спине, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения/кровотечения, мигрорагия, чувствительность молочных желез, увеличение массы тела. Полная информация – см. инструкцию по применению. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Первый препарат на Российском рынке, который содержит 84 таблетки с 20 мкг этинэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и 7 таблеток с 10 мкг этинэстрадиола для непрерывного режима приема в течение 91 дня, gfs.rosminzdrav.ru 01.09.2017. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА. Отпускается по рецепту, предназначено для информирования специалистов здравоохранения, не предназначено для демонстрации пациентам. Подробную информацию по препаратам линейки МОДЭЛЛЬ вы можете найти на сайте: www.модельтошней.рф. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Вавлова, д. 35; тел: +7(495) 644 22 34 (35), МММ-РУ-00270-ДОК-PHARM РЕКЛАМА

В целом 20 мкг/ЛНГ 100 мкг + 10 мкг ЭЭ (в России это препарат МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА) – метод контрацепции, который предлагается для приема в пролонгированном режиме женщинам репродуктивного возраста без противопоказаний к приему КОК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр современных КОК настолько разнообразен, что это позволяет выбрать препарат, не только полностью удовлетворяющий индивидуальным потребностям пациенток в контрацепции, но и обеспечивающий положительный эффект для целого ряда гинекологических заболеваний. На выбор метода контрацепции огромное влияние оказывает консультирование врача с предоставлением информации о каждом методе гормональной контрацепции. Для разных фаз детородного периода жизни женщины характерно наличие различных контрацептивных и репродуктивных потребностей. Совместно с пациенткой врач должен индивидуально подбирать метод контрацепции, учитывая желания и приори-

теты женщины, ее образ жизни, биопсихосоциальный портрет, соматические заболевания, конкретные характеристики метода контрацепции с целью обеспечить его эффективность и минимизировать риски для здоровья.

Известно, что именно этинилэстрадиол подавляет синтез ФСГ в передней доле гипофиза, в связи с чем дополнительный прием 10 мкг ЭЭ на протяжении 7 дней обеспечивает еще более эффективное снижение функции яичников, уменьшает длительность менструальноподобных кровянистых выделений и снижение риска пропуска овуляции

Основываясь на объективных критериях выбора, широкая линейка контрацептивов МОДЭЛЛЬ помогает врачу подобрать индивидуальное решение для каждой женщины, а также предоставляет возможность переходить на другой препарат из линейки при изменении образа жизни и потребностей, связанных со здоровьем.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, улица Валовая, дом 35.

Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235. www.teva.ru

MLIB-RU-00090-DOK
На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

1. Volumetric concept test, Ipsos, 2014.
2. Market research of COCs market potential. GfK, 2012.
3. Dickey RP, Dorr CH II. Oral contraceptives: selection of the proper pill. *Obstet Gynecol*, 1969, 33(2): 273–287.
4. Krishnan S., Kiley J. The lowest-dose, extended-cycle combined oral contraceptive pill with continuous ethinyl estradiol in the United States: a review of the literature on ethinyl estradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg + ethinyl estradiol 10 µg. *International Journal of Women's Health*, 2010, 2: 235–239.
5. Vandevera MA, Kuehla TJ, Sulak PJ et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*, 2008, 77: 162–170.
6. Fenton C et al. Drospirenone/Ethinylestradiol 3mg/20 g (24/4 Day Regimen): A Review of Its Use in Contraception, Premenstrual Dysphoric Disorder and Moderate Acne Vulgaris. *Drugs*, 2007, 67(12): 1749–65.
7. Lopez LM et al. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD006586.
8. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The Advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(6): 1034–1047.
9. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Twenty micrograms vs. 20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*, 2005, 71(3): 162–169.
10. Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: a comprehensive review. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50(4): 868–877.
11. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(5): 905–911.
12. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*, 1999, 72(1): 115–120.
13. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(5): 905–911.
14. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*, 2006, 74: 100–3.
15. Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD, Cedars MI, Smith DL. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190: 943–51.
16. Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*, 2000, 95: 261–6.
17. Coffee A, Kuehl TK, Willis SA, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 1311–9.
18. Archer DF. Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives. *Contraception*, 2006, 74(5): 359–366.
19. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception*, 2004, 70(5): 359–363.
20. Seasonale (levonorgestrel/ethinyl estradiol tablets). Current US Prescribing Information. Duramed Pharmaceuticals.
21. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*, 2006, 73(3): 229–234.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. In EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1, 2005.
23. Bonnema RA and Spencer AL. The New Extended-Cycle Levonorgestrel-Ethinyl Estradiol Oral Contraceptives. *Reproductive Health*, 2011, 5: 49–54.
24. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ*, 2012, 344: e2990.
25. Burkman R et al. Contraception. 2011;84:19–34.
26. Dhont M. Eur J Contracept Reprod Health Care.
27. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ ЛИБЕРА.
28. LoSeasonique (levonorgestrel/ethinyl estradiol tablets and ethinyl estradiol tablets). Current US Prescribing Information. Cincinnati, OH: Duramed Pharmaceuticals.
29. Speroff L, Darney PD. A Clinical Guide for Contraception. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
30. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011 May, 83(5): 397–404. 2010; 15(suppl 2): S12–S18

А.Л. ТИХОМИРОВ¹, д.м.н., профессор, С.И. САРСАНЯ², И.Б. МАНУХИН¹, д.м.н., профессор, В.В. КАЗЕНАШЕВ¹, к.м.н., Т.А. ЮДИНА³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

²Федеральный центр репродукции «Санта-Мария», Москва

³Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРОВ

ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛНГ-ВМС

Применение обратимых контрацептивных методов длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception – LARC), к которым относится ЛНГ-ВМС, при адекватном и рациональном консультировании может осуществлять не только контрацептивную, профилактическую, но и терапевтическую задачу при ряде распространенных гинекологических заболеваний. Рассмотрены 3 клинических случая с разбором ошибок при ведении пациенток.

Ключевые слова: обратимые контрацептивные методы длительного действия, левоноргестрел-рилизинг-система, контрацепция, гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз, заместительная гормональная терапия, перименопауза, репродуктивный возраст, экспульсия.

A.L. TIKHOMIROV¹, MD, Prof., S.I. SANSANIA², I.B. MANUKHIN¹, MD, Prof., V.V. KAZENASHEV¹, MD, T.A. YUDINA³

ANALYSIS OF CLINICAL EXAMPLES WHEN USING LNG-IUS

¹Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University

²Federal Reproduction Center Santa-Maria, Moscow

³Multi-Profile Medical Holding SM-Klinika, Moscow

The use of long-acting contraceptive methods of the Long-Acting Reversible Contraception (LARC), to which the LNG-IUS belongs, with adequate and rational counseling can exercise not only a contraceptive, but also a preventive task in the treatment of disseminated gynecological diseases. Three clinical cases with the analysis of errors in the management of the patients are considered.

Keywords: Long-Acting Reversible Contraception, Reversible contraceptive methods of long-acting (LARC), levonorgestrel-releasing system (LNG-IUS), contraception, endometrial hyperplastic processes, uterine myoma, adenomyosis, hormone replacement therapy, perimenopause, reproductive age, expulsion.

В последние годы наметилась четкая тенденция к росту числа женщин, сделавших свой выбор в пользу LARC-методов (обратимые контрацептивные методы длительного действия, Long-Acting Reversible Contraception – LARC). Прогнозируется, что к 2020 г. их будут использовать около 57 млн женщин во всем мире [1].

В ходе исследования Contraceptive CHOICE Project, целью которого явилось повышение приемлемости и частоты применения LARC-методов у женщин репродуктивного возраста (n = 9 256, возраст 14–45 лет) после рассмотрения всех преимуществ этих средств и снятия финансового барьера (пациентки получали контрацептивы бесплатно), 69,8% женщин выбрали именно их: 46,9% – внутриматочную систему (ВМС) с левоноргестрелом, 12,4% – подкожный имплантат с этоноргестрелом и 10,5% – медьсодержащие внутриматочные средства, а не комбинированные оральные контрацептивы (КОК), пластыри, влагалищные кольца или инъекции депо медроксипрогестерона ацетата [2].

По данным ВОЗ, почти 85 млн женщин во всем мире пользуются ВМС. Внутриматочная контрацепция (ВМК) является вторым по распространению в мире методом предохранения от беременности после хирургической стерилизации [3]. В результате многочисленных исследований было доказано, что оптимальным гестагеном для ВМС является левоноргестрел (ЛНГ). В Финляндии в 1975 г. была разработана внутриматочная гормональная (ЛНГ) рилизинг-система. В результате масштабных исследований доказано, что ЛНГ-ВМС является наиболее эффективной, перспективной гормон-высвобождающей внутриматочной системой, которая широко рас-

пространена во многих странах мира. В общей сложности ЛНГ-ВМС исследовалась в течение 20 лет с участием 10 тыс. женщин и в 1990 г. появилась в продаже. ЛНГ как компонент внутриматочной системы выбран потому, что является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов, обладает выраженным сродством к рецепторам прогестерона, проявляет 100%-ную биологическую активность. Это синтетический гестаген из группы 19-норстероидов, самый активный из известных гестагенов, обладает сильными антиэстрогенными и антигонадотропными эффектами и слабыми андрогенными свойствами. ЛНГ метаболизируется в эндометрии не так быстро, как прогестерон, и оказывает выраженное влияние на эндометрий. Поэтому первое, с чем сталкиваются клиницисты, – это необходимость использования ЛНГ-ВМС как контрацептива.

ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ (РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР)

Пациентка В., 34 года

Обратилась с просьбой подобрать индивидуально способ предохранения от нежелательной беременности. При разговоре – взволнована.

Из анамнеза:

Менструации с 11 лет, установились сразу, обильные (более 6 прокладок в день), безболезненные, регулярные, через 28–30 дней. 5 дней менструального цикла (МЦ).

Половая жизнь с 18 лет, половой партнер 1, в браке (1). Б-4: Р-3 (2004, 2008, 2011 гг. – самостоятельная беременность/роды, без осложнений). Последняя беременность на фоне КОК – январь 2016 г., закончилась неразвивающейся беременностью на сроке 4–5 недель.

Внутриматочная контрацепция является вторым по распространению в мире методом предохранения от беременности после хирургической стерилизации

Контрацепция:

Пациентка признает, что прием противозачаточных таблеток был нерегулярным, часто нарушения в приеме КОК достигали более 12 часов.

Прием КОК до последней беременности – 2 мес. Прием 3-й упаковки начала с опозданием и вновь с нарушением частоты приемов.

Наличие неразвивающейся беременности очень повлияло на психоэмоциональный фон пациентки.

Ранее пациентка пробовала использовать другие методы контрацепции.

Барьерные методы контрацепции (презервативы) периодически вызывают аллергическую реакцию (контактный дерматит).

Медьсодержащая ВМС – в период с 2006–2007 гг. Удалена из-за наличия обильных кровяных выделений в период менструации. Появление железодефицитной анемии.

Внутриматочное кольцо – в период с 2012 г., в течение 6 мес. Прекратила использование в связи с дискомфортом во время применения (периодически выпадало) и необходимостью особых условий перевозки (холодный контейнер) при длительных перелетах. Походов к врачу в другой стране для получения рецепта хотела избежать.

При очередном обращении к гинекологу был рекомендован прием КОК, который повлек вышеописанные последствия в связи с нарушениями режима использования.

Также при использовании КОК у данной пациентки отмечались проявления кандидозной инфекции перед очередной менструально-подобной реакцией.

Экстрагенитальные заболевания

2007 г. Железодефицитная анемия. Лечение. В настоящее время пациентка соматически неотягощена.

Гинекологические заболевания

2005 г. Эктопия шейки матки. Электрокоагуляция. Цитологическое исследование от 02.2016 г. – NILM.

2011, 2015, 2016 гг. Эпизоды вульвовагинального кандидоза. Лечение. Последнее обострение – январь 2016 г. Лечение с положительным терапевтическим эффектом.

2009 г. Аденомиоз. Миома матки малых размеров.

2016 г. Раздельное лечебно-диагностическое выскабливание (РДВ) слизистой полости матки по поводу неразвивающейся беременности, подтвержденной гистологическим исследованием.

03.2016 г. Консультации терапевта перед планируемым отъездом. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма – норма. Индекс массы тела (ИМТ) 27,5.

Консультация маммолога: железисто-кистозная мастопатия. Рекомендован УЗИ-контроль через 1 год.

Проведено бимануальное УЗИ

Клинический диагноз: аденомиоз. Миома матки малых размеров. Опушение передней/задней стенок влагалища I степени.

УЗИ (интрамуральные узелки по передней и задней стенкам – 1,5, 1,8 см соответственно, матка округлой формы, увеличение толщины задней стенки).

Эндометрий – 0,3 мм, 3-слойный, не изменен, соответствует фазе цикла. Яичники с мелким фолликулами. Далее проведен УЗИ-мониторинг МЦ. Заключение об отсутствии патологии эндометрия. Выявлен овуляторный МЦ.

Вне кровянистых выделений проведено бактериологическое, бактериоскопическое исследование. Обнаружены лактобактерии 10*7 ст., флора палочковая умеренная.

Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 02.2016 – инфекции, передаваемые половым путем, вирус папилломы человека (ВПЧ) – не обнаружены.

Рекомендации

Учитывая данные анамнеза и проведенного дообследования, пациентке рекомендована и установлена ЛНГ-ВМС (левоноргестрел-рилизинг-система) под контролем УЗИ.

На протяжении 3 мес. перед очередным длительным отъездом пациентка находилась под дополнительным контролем по настоятельной просьбе. Менструально-подобная реакция на 2–3 мес. использования ЛНГ-ВМС – умеренная (3–4 прокладки в сутки), эмоциональный фон стабильный, жалоб не предъявляла.

Учитывая ИМТ пациентки, ей была объяснена возможная причина сохранения умеренных менструально-подобных выделений на данном этапе. УЗИ-мониторинг ЛНГ-ВМС через 1–3 мес. не выявил патологических изменений. М-ЭХО – 4,6 мм.

В результате масштабных исследований доказано, что ЛНГ-ВМС является наиболее эффективной, перспективной гормон-высвобождающей внутриматочной системой, которая широко распространена во многих странах мира

Комментарии

Выбор гинеколога в пользу КОК или внутриматочного гормонального кольца у данной пациентки считаем целесообразным, потому что отмечены нарушения в приеме таблеток, пациентка забывает своевременно удалять внутриматочное кольцо, беспокоится о возможности нарушения его при транспортировке, не имеет возможности адекватно контролировать гемостаз, находясь длительное время за пределами страны, не всегда имеет

возможность обеспечить себя препаратом контрацепции при изменениях в графике командировок. Также у пациентки после родов зарегистрировано опущение передней и задней стенок влагалища, что приводит к необходимости периодически переставлять и поправлять внутриматочное контрацептивное кольцо.

Механизм контрацептивного действия ЛНГ-ВМС основан на изменении структуры эндометрия (торможение пролиферативных процессов; подавление митотической активности клеток эндометрия и миометрия; децидуоподобная реакция стромы; утолщение и фиброз стенок сосудов; тромбоз капилляров; снижение васкуляризации и количества сосудов; развитие атрофических процессов и аменореи); нарушение функции сперматозоидов (в том числе их подвижности). Значительное подавление функции эндометрия также может способствовать нарушению миграции сперматозоидов в маточные трубы. Изменение вязкости и химических свойств цервикальной слизи (предотвращение пенетрации сперматозоидов, а также патогенных микроорганизмов); изменение перистальтики маточных труб; снижение гипоталамо-гипофизарной функции (слабовыраженное торможение секреции ЛГ, изменения процесса овуляции и функции желтого тела). Такой механизм действия, принципиально отличный от медьсодержащих ВМК, объясняет наличие у ЛНГ-ВМС качественно новых свойств.

ЛНГ-ВМС не только обеспечивает высокую контрацептивную надежность, но и при изменении решения в пользу деторождения способствует быстрому восстановлению фертильности, что придает уверенности женщине и ощущение ее полноценности

R. Lewis и соавт. провели исследование *in vitro*, в котором с помощью надежных современных тестов слепым методом оценивали качество цервикальной слизи и пенетрационной способности сперматозоидов в середине цикла у пользователей ЛНГ-ВМС. [4]. Исследователи заключили, что в этот «критический» момент времени изменение характеристик цервикальной слизи у пользователей ЛНГ-ВМС надежно ингибирует трансцервикальный транспорт спермы. Ни в одном исследовании чувствительные тесты не выявили биохимических признаков беременности, предшествующей имплантации плодного яйца, что свидетельствует о раннем подавлении процессов фертилизации среди пользователей ЛНГ-ВМС [5, 6]. Это имеет существенное значение, так как до сих пор бытует мнение, что контрацептивное действие ВМС связано с прерыванием беременности на ранних сроках.

ЛНГ-ВМС не только обеспечивает высокую контрацептивную надежность, но и при изменении решения в пользу деторождения способствует быстрому восстановлению фертильности, что придает уверенности женщине и ощущение ее полноценности.

Положительным критерием является изменение характера менструально-подобных кровотечений

с потенциальным развитием аменореи, повышение качества жизни, особенно у женщин с обильными менструациями в анамнезе, снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). При адекватном обследовании перед введением ЛНГ-ВМС и длительном использовании последней снижение риска ВЗОМТ подтверждено результатами крупного исследования (22 908 введений ВМС; наблюдение 51 399 женщин-лет), которое выявило только 1,6 случая ВЗОМТ на 1 тыс. женщин-лет при использовании внутриматочной гормональной ЛНГ-системы.

ЛНГ-ВМС обеспечивает долговременную экономическую выгоду, что является немаловажным фактором на современном этапе.

ВТОРОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ (ЭКСПУЛЬСИЯ ЛНГ-ВМС)

Пациентка Д., 44 года

Жалобы на периодически возникающие схваткообразные боли внизу живота, слабость, снижение работоспособности, обильные менструальноподобные выделения.

Последнее посещение гинеколога – 1,5 месяца назад.

Из анамнеза:

Менструации с 14 лет, установились сразу, обильные последние 3 года (более 8 прокладок в день), безболезненные, регулярные, через 28 дней, по 7–8 дней.

Половая жизнь с 24 лет, в браке (1), половой партнер 1 в течение 22 лет. Б-4: Р-2 (1998; 2006 гг. – самостоятельная беременность/роды, без осложнений).

От беременности ранее предохранялась с помощью прерванных половых контактов, презервативов, КОК. В настоящее время – ЛНГ-ВМС в течение 5 мес.)

А – 2 (2002; 2016 гг. – без осложнений).

Экстрагенитальные заболевания

Железодефицитная анемия, аутоиммунный тиреоидит (компенсация), остеохондроз. ИМТ – 28. Давление, пульс – в пределах нормы.

Гинекологические заболевания

2006 г. Миома матки. Аденомиоз. Размеры миомы соответствовали 7 неделям беременности. С 2007 г. периодически принимала КОК.

2008 г. Лейкоплакия шейки матки. ВПЧ (16 тип). Электроэксцизия.

2009 г. РДВ слизистой полости матки. Гистология: железистый полип эндометрия. Назначен гестаген с 16-го по 25-й день МЦ в течение 6 мес. КОК в течение 1 года.

Отмечен рост миомы матки до 8–9 недель беременности. Пациентка не соблюдала предписанного воздержания от гиперинсоляции и посещения солярия.

В декабре 2016 г. госпитализирована по поводу меноррагии в ГКБ. Проведено РДВ слизистой полости матки. Из описания манипуляции – длина по зонду 9 см, наружный зев свободно проходим для расширителя Гегара № 7,5.

Соскоб обильный полиповидный. Гистологическое исследование: Железисто-фиброзный полип эндометрия, участки фиброзной ткани. Выписана под наблюдение врача женской консультации (ЖК). Рекомендованы КОК, от чего пациентка категорически отказалась.

R. Lewis и соавт. провели исследование in vitro, в котором с помощью надежных современных тестов слепым методом оценивали качество цервикальной слизи и пенетрационной способности сперматозоидов в середине цикла у пользователей ЛНГ-ВМС

В следующем МЦ проведено дообследование.

Гормоны крови: эстрадиол 265; ФСГ – 5,67; АМГ 0,8; ТТГ – 1,24; пролактин 233.

Через 1 мес. – менструации вновь обильные, со сгустками. При УЗИ данных за патологию эндометрия не выявлено, отмечен конгломерат интрамуральных узлов по передней стенке до 4 см в диаметре с центрипетальным ростом.

Назначена терапия кровоостанавливающими средствами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), препаратами железа. Консультирована терапевтом, гематологом – железодефицитная анемия. Вне менструации проведена гемостазиограмма, биохимический анализ крови, онкомаркеры СА-125, 19-9. Все показатели в пределах нормы. Цитологическое исследование – «атипические клетки не обнаружены». ПЦР, бактериологическое, бактериоскопическое исследования – без патологии. Консультирована маммологом, проведено УЗИ молочных желез. Заключение: преобладание железистого компонента над фиброзным. Патологии не выявлено. УЗИ-контроль 1 раз в 12 мес.

Со слов пациентки, учитывая данные анамнеза, дополнительных методов обследования, наличие регулярной половой жизни, «идиопатического кровотечения», решено установить ЛНГ-ВМС.

В течение 5 мес. после установки спирали отмечала наличие кровянистых выделений различной степени интенсивности, практически отсутствовал «сухой период». Лечащим врачом объяснена возможность кровянистых выделений в течение 6 мес. «При УЗИ – ВМК в полости матки».

Во время очередной менструации появились схваткообразные боли, более обильные, со сгустками, кровянистые выделения.

Пациентка обратилась самостоятельно в ЛПУ.

Диагноз: неполная экспульсия ВМК. Меноррагия. Миома матки. Аденомиоз.

При УЗИ также отмечено наличие конгломерата интрамуральных узлов 4 см в диаметре, исходящего из передней стенки, с центрипетальным ростом. При этом четкой визуализации дна тела матки нет. В полости матки, в средней трети – ВМК. При гинекологическом исследовании подтверждена неполная экспульсия ВМК.

После удаления ВМК пациентке решено было провести диагностическую гистероскопию с последующим при необходимости соскобом слизистой полости матки. При выполнении гистероскопии обнаружено: полость матки по передней стенке и области дна деформирована на 1/3 интрамуральным узлом с центрипетальным ростом. Слизистая неравномерной толщины, бледно-розовой окраски, с полипами в области дна. Устья маточных труб прикрыты полипами с обеих сторон. Проведено РДВ слизистой полости матки. Соскоб обильный, полиповидный. Гистологическое исследование: железисто-фиброзный полип с хроническим воспалением в строме.

Комментарии

Тактика врача по введению ЛНГ-ВМС при истинных «идиопатических менструальных кровотечениях» и необходимости продолжительной контрацепции действительно возможна. При этом необходимо четко объяснять пациентке возможность появления мажущих кровянистых выделений (споттинг) на протяжении от 1 до 3, реже 5 мес. Также надо учитывать толерантность пациентки к споттингу, которая во многом зависит от приобретенного контрацептивного опыта. Например, пациентки, ранее использовавшие инъекционные средства или подкожные имплантаты, вполне приемлемыми сочтут кровомазания в течение первых 3–6 мес. после введения ЛНГ-ВМС. Женщины, применявшие ранее КОК, на фоне которых, как правило, объем менструальной кровопотери снижается, могут негативно отнестись к появлению даже незначительных кровянистых выделений [7]. Эксперты советуют измерять исходный уровень гемоглобина до введения внутриматочной гормональной системы (ВМГС), что поможет заверить пациентку в том, что этот показатель остается в нормальных пределах.

В течение первых трех месяцев после введения ЛНГ-ВМС эндометрий трансформируется в тонкий, неактивный, схожий с таковым во время лактационной аменореи, но отличающийся наличием выраженной децидуальной реакции стромы. Толщина эндометрия за 3 месяца уменьшается с 11 до 4,5 мм и остается на этом уровне до конца срока действия ЛНГ-ВМС. Супрессия эндометрия проявляется в уменьшении объема менструаций в среднем на 75%. Нерегулярные кровотечения после введения ВМГС достаточно распространены, но их негативное влияние на качество жизни значительно снижается, если женщины предварительно получили правильное консультирование. Частота нерегулярных продолжительных (более 8 дней) кровотечений уменьшается с 20% в 1-й месяц после введения ЛНГ-ВМС до 3% после 3 мес. воздействия [8]. Следует настоятельно советовать пациенткам не прибегать к извлечению ЛНГ-ВМС, по крайней мере в течение 6 циклов, чтобы оценить эффективность ее воздействия. В случаях кровотечений «прорыва» возможно применение антифибринолитических препаратов или НПВП, которые снижают объем кровопотери.

В данном конкретном наблюдении кровянистые выделения и экспульсия ЛНГ-ВМС обусловлены наличием конгломерата интрамуральных узлов с деформацией

полости матки и патологией эндометрия (полипами эндометрия). Безусловно, проведение гистероскопии во время первого РДВ позволило бы избежать тактической ошибки и адекватно оценить полость матки. Возможно, при проведении первого РДВ слизистой полости матки технически не удалось провести полностью полипэктомию, учитывая деформацию и длину полости.

ТРЕТИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: (ЛНГ-ВМС + ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ Е2 ПЛАСТЫРЬ. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ)

Пациентка К., 47 лет

Жалобы на периодические головные боли («разливые» или в области затылка), постоянные отеки нижних конечностей, усиливающиеся в вечернее время, одышка, быстрая утомляемость, постоянное ощущение усиленного сердцебиения.

Последнее посещение гинеколога – 1 мес. назад.

Из анамнеза:

Менструации с 15 лет, установились сразу, умеренные, безболезненные, регулярные, через 25–26 дней, по 4 дня.

Половая жизнь с 21 года, в браке (II), половой партнер в настоящее время 1 в течение 15 лет. Б-З: Р-2 (1998 г. – самостоятельная беременность/роды, без осложнений; 2004 г. – самостоятельная беременность, срочное кесарево сечение на сроке 36 недель («повышение артериального давления (АД), отеки ног, белок в моче»).

2008 г. Раздельное диагностическое выскабливание по поводу неразвивающейся беременности на сроке 6 недель («генетическая патология»). С этого момента в беременности была не заинтересована.

После данной беременности появился предменструальный синдром (ПМС) с проявлениями психоэмоциональной дезадаптации (смена работы, неразвивающаяся беременность) и вегетативными расстройствами. КОК не назначали из-за наличия конкрементов в желчном пузыре. От беременности предохранялась барьерными и календарными методами.

«В течение 1,5 лет предохраняется от беременности, используя ЛНГ-ВМС».

Экстрагенитальные заболевания

Хронический тонзиллит, хронический геморрой, калькулезный холецистит в течение более 11 лет (не оперировалась).

Проходила диспансерное наблюдение по месту прикрепления 1,5 года назад (терапевт, маммолог, невролог, гинеколог). Патологии не выявлено.

Отмечает высокий уровень стресса на работе, в связи с чем появилась повышенная раздражительность, плаксивость. ИМТ – 32.

Гинекологические заболевания

1997 г. Хламидийная инфекция. Лечение (положительный терапевтический эффект).

2000 г. Эктопия шейки матки. Лечение солковагином. ВПЧ – отрицательно.

2010, 2012 гг. – менометроррагия. РДВ слизистой полости матки. Со слов пациентки, «полипы эндометрия, гиперплазия».

2015 г. Меноррагия. Гистероскопия + РДВ слизистой полости матки. Гистологическое заключение: простая железистая гиперплазия без атипии. Проведено лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) в течение 6 мес. «Переносила терапию очень плохо, отмечала 3–4 раза повышение АД до 140/100, которое купировалось приемом седативных средств. За время лечения «прибавка в весе 6 кг при сохранении обычного рациона». Восстановление менструации через 2 мес. после последней инъекции. Гормоны крови: ТТГ – 2,45; Т4 св. – 10; эстрадиол 170; ФСГ – 10,54; пролактин 156.

Следует настоятельно советовать пациенткам не прибегать к извлечению ЛНГ-ВМС, по крайней мере в течение 6 циклов, чтобы оценить эффективность ее воздействия

Учитывая данные анамнеза, необходимость в контрацепции, рецидивы гиперпластических процессов эндометрия, как альтернативу оперативному лечению лечащим врачом пациентки решено установить ЛНГ-ВМС.

Перед введением ВМС была обследована по месту прикрепления в рамках диспансеризации. Все исследования (консультации специалистов, биохимический анализ крови, УЗИ брюшной полости, клинический анализ крови, общий анализ мочи, онкомаркеры, бактериоскопическое (С, V, U), цитологическое исследование) предоставлены лечащему врачу, противопоказаний к ЛНГ-ВМС не было.

В течение 1 мес. после установки спирали приходила на плановый осмотр, УЗИ, жалоб не предъявляла. Отмечала умеренные кровянистые выделения в дни предполагаемой менструации, которые пациентку не волновали.

Врач ЖК рекомендовал вести «дневник самочувствия». Через 5 мес. появились периодические головные боли в затылочной области, которые пациентка связывала с переутомлением. Менструально-подобных выделений больше не было. При повышении АД самостоятельно принимала каптоприл под язык с положительным эффектом. Через 1 год после использования ЛНГ-ВМС отметила периодическое появление «приступов» жара, одышку, тахикардии. Гинекологом был назначен тофизопам, после которого отмечала незначительный терапевтический эффект. Дообследование: гормоны крови, трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ), консультации маммолога и гастроэнтеролога.

ТВУЗИ: признаки перименопаузы? ВМК в полости матки.

Гормоны крови: ФСГ 15,7; эстрадиол 76. Врачом-гинекологом было рекомендовано добавить к проводимой терапии эстрогены (трансдермальная форма) в непрерывном режиме. На фоне таких назначений (2 мес.) пациентка отмечала стабильное повышение АД, тахикардию, повышенное потоотделение, появление одышки, отеков нижних

конечностей. Оценить наличие/отсутствие «чувства жара» не смогла. С вышеописанными жалобами обратилась в ЛПУ для консультации по поводу назначенной терапии с диагнозом: *Менопаузальная терапия (МГТ) (ЛНГ-ВМС + трансдермальная форма эстрогена). Аденомиоз. Артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения.*

Объективно: состояние удовлетворительное. Язык влажный, обложен у корня беловатым налетом. Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски. Отмечаются симметричные отеки голеней. Дыхание везикулярное, ослабленное. Частота дыхательных движений 18 в мин. В нижних отделах легких единичные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Частота сердечных сокращений = PS – 90 уд/мин. АД 170/90 мм рт.ст. Печень у края реберной дуги. Живот мягкий, безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. ИМТ – 32. Физиологические отправления в норме.

При бимануальном исследовании – патологии нет. Из ц/к – нити ВМС.

При УЗИ: тело матки 56 x 53 x 50 мм, миометрий неоднородный. Передняя стенка утолщена. Эндометрий – тонкий, в полости матки ВМС, расположена адекватно. Яичники справа и слева с единичными (2–3) фолликулами с максимальными размерами 5,6–6,0 мм. Заключение: ВМС в полости матки. Аденомиоз.

Рекомендовано: отмена гормональной терапии в рамках МГТ: удаление ЛНГ-ВМС, отмена использования трансдермального E2 пластыря. Динамический контроль через 1 мес.

Консультация кардиолога, гастроэнтеролога. Гемостазиограмма, гормоны щитовидной железы.

Диагноз кардиолога: артериальная гипертензия II стадии III степени, риск 3 (сердечно-сосудистые осложнения). Недостаточность кровообращения II Б. Гиперкоагуляционный синдром. Гиперлипидемия.

Диагноз гастроэнтеролога: калькулезный холецистит вне обострения. Гемангиома печени.

При дообследовании обнаружено повышение д-димера, фибриногена, повышение ТТГ, холестерина.

Для исключения патологии щитовидной железы – ТТГ в динамике.

После удаления ВГС и отмены E2 пластыря начато лечение кардиологом. На фоне кардиотропной, антиагрегантной терапии отмечает улучшение самочувствия.

Комментарии

При разборе данного клинического примера можно с уверенностью сказать, что если бы ЛНГ-ВМС была установлена в период 2008 г., скорее всего, последующих 3 выскабливаний по поводу гиперпластических процессов эндометрия можно было избежать. Почему-то лечащий доктор ограничился лишь возможностью приема КОК, который в итоге пациентка не применяла из-за наличия калькулезного холецистита.

Второй момент – указание на появление ПМС. В этот период жизни также возможно было назначение ЛНГ-ВМС. Многими исследователями доказано, что клинические проявления ПМС (раздражительность, снижение

трудоспособности, слабость, вздутие живота, отеки нижних конечностей и др.) нивелировались у 21,5% женщин к 6-му месяцу, а у 36,9% – к 12-му месяцу применения ЛНГ-ВМС. Исчезновение или значительное ослабление болевых ощущений отмечено у 20,0% пациенток с первичной дисменореей к 6-му месяцу и у 35,4% – к 12-му месяцу использования ВМГС.

Левоноргестрел связывается с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, которая является естественным медиатором мозговой ткани и оказывает психотропное действие на организм женщины, что нашло свое применение при лечении некоторых форм ПМС, проявляющихся в депрессии, агрессии и мигрени (Huber J., 1998).

У рассматриваемой пациентки в период с 2010 по 2015 г. было проведено 3 РДВ слизистой полости матки по поводу патологических процессов эндометрия. На том этапе рациональным решением могло бы быть использование противорецидивной терапии с использованием а-ГнРГ и последующим применением ЛНГ-ВМС. У женщин позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе основные патогенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия обусловлены нарушением гонадотропной функции и, как следствие, ановуляцией с относительной или абсолютной гиперэстрогенией. У этих пациенток отмечается повышение гонадотропной активности. Поэтому цель и тактика лечащего врача понятна, но если бы был проведен более тщательный анализ (эпизоды повышения АД в течение жизни), данные ТВУЗИ, гормонального обследования, то, возможно, не понадобилось бы удалять ЛНГ-ВМС, а заранее можно было бы провести адекватную терапию экстрагенитальной патологии. Вышеописанные жалобы пациентки были восприняты как проявление климактерического синдрома (КС), однако на фоне антигипертензивной и антиагрегантной терапии все приступы КС исчезли. Сложно в данном конкретном наблюдении сказать, что именно привело к данному состоянию: пациентка не обследовалась по поводу повышения АД, тахикардии, самостоятельно принимала антигипертензивные препараты как скорую помощь, не проводилось исследование гемостаза.

Левоноргестрел связывается с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, которая является естественным медиатором мозговой ткани и оказывает психотропное действие на организм женщины, что нашло свое применение при лечении некоторых форм ПМС, проявляющихся в депрессии, агрессии и мигрени

Безусловно, доказано, что системное действие ЛНГ на организм женщины проявляется слабо. Тем не менее ЛНГ-ВМС следует с особой осторожностью применять в случаях, когда гестагенные препараты противопоказаны (тяжелые формы нарушения кровообращения (инфаркты, инсульты), сильные приступы мигрени в анамнезе), в том числе таких, которые могут свидетельствовать о выражен-

ных нарушениях мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, тяжелых формах сахарного диабета, тромбозах и склонности к тромбоэмболическим осложнениям. На сегодняшний день нет клинических данных, подтверждающих версию о возникновении склонности к тромбозу и варикозному расширению вен нижних конечностей при использовании ЛНГ-ВМС. При появлении симптомов данных заболеваний на консультации со специалистом следует решить вопрос о целесообразности удаления ВМС, соотнеся возможные риски тромбоэмболических осложнений и пользу от использования препарата, а во время применения спирали все-таки необходим постоянный врачебный и лабораторный контроль.

Однако следует приветствовать использование ЛНГ-ВМС для протестагенного прикрытия эстрогенной терапии в постменопаузе, когда в пременопаузе ЛНГ-ВМС применялась как контрацепция. Нет более легкого перехода от контрацепции к МГТ, чем переход, осуществляемый с помощью ЛНГ-ВМС. Появление климактерических симптомов у женщины, использующей ЛНГ-ВМС в пременопаузе, сигнализирует об эстрогенном дефиците и становится поводом к назначению оральных или трансдермальных препаратов аналогов натурального эстрадиола. Отсюда еще одно преимущество ЛНГ-ВМС: при ее использовании нет необходимости задумываться о сроках прекращения контрацепции, поскольку контрацепция естественным образом превращается в МГТ.

Отмечено также положительное влияние ЛНГ-ВМС в отношении снижения риска остеопороза вследствие повышения абсорбции кальция костью и укрепления костной ткани за счет повышения усвояемости кальция, что очень важно для женщин переходного возраста.

Таким образом, использование ЛНГ-ВМС у женщин позднего репродуктивного возраста можно считать оптимальным способом предохранения от беременности, сочетающим в себе высокую эффективность, удобство применения, безопасность, дополнительные лечебно-профилактические свойства и уникальную возможность перехода на иной вид терапии у женщин, вступивших в постменопаузу, – МГТ [9,10].

Назначение ЛНГ-ВМС женщинам, не имеющим патологических проявлений пременопаузы (тяжелые идиопатиче-

ские кровотечения), позволяет не ожидать, а предотвращать их появление, предохраняясь от нежелательной беременности. Рассуждения о естественном снижении фертильности как об аргументе в пользу отказа от контрацепции в данный период женщины несостоятельны. Вероятность наступления беременности у сексуально активных, не использующих контрацепцию женщин в 40–44 года составляет 30% в год, снижаясь до 10%, но не исчезая в группе 45–49-летних женщин [11]. Дополнительные факторы: снижение частоты половых актов, эректильная дисфункция у партнера [12] – тоже уменьшают вероятность зачатия, но увеличивают его непредсказуемость в случае изменений личной жизни и появления новых партнеров.

Назначение ЛНГ-ВМС женщинам, не имеющим патологических проявлений пременопаузы (тяжелые идиопатические кровотечения), позволяет не ожидать, а предотвращать их появление, предохраняясь от нежелательной беременности

Смена жизненных обстоятельств может определить необходимость контрацепции, но обеспечение методом предохранения от беременности женщин старшей возрастной группы выполняется не всегда. Консультирование по контрацепции ориентировано в основном на молодую популяцию, и особые требования, касающиеся подбора противозачаточного метода для женщины в пременопаузе, далеко не всегда известны медицинскому персоналу. Учитывая совпадение двух негативных тенденций – возрастные риски и риски, связанные с ухудшением состояния здоровья, именно для женщин старшей репродуктивной группы следует предусмотреть стратегию контрацептивного выбора, обеспечивающего оптимальный профиль безопасности наряду с высокой эффективностью. Применение ЛНГ-ВМС по прямым контрацептивным показаниям обеспечит женщину двойной профилактикой: предохранит от нежеланной беременности и предотвратит кровотечения. При оптимальном варианте развития событий ЛНГ-ВМС может стать заключительным противозачаточным методом, используемым женщиной.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cleland J. Contraception in historical and global perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23(2): 165–76.
2. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(5): 1105–13.
3. WHO (2004). Intrauterine devices (IUDs)». Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (3rd ed.). Geneva: Reproductive Health and Research, WHO.
4. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception*, 2010, 82: 491–6.26.
5. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception*, 2007, 75(Suppl. 6): S16–S30.
6. Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, Canfield RE. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay. *Fertil Steril*, 1987, 47(2): 265–9.
7. Margolis MB, Ziemann M, Cohen J et al. The Myths and Facts of Intrauterine Contraception Bleeding Profiles. OBG Management. *The Female Patient*, 2011, Suppl. 1: 1–8.
8. Heikinheimo O, Inki P, Schmelter T, Gemzell-Danielsson K. Bleeding pattern and user satisfaction in second consecutive levonorgestrel releasing intrauterine system users: results of a prospective 5-year study. *Hum Reprod*, 2014, 29(6): 1182–8.
9. Геворкян М.А., Манухин И.Б. Контрацептивные и лечебные преимущества внутриматочной левоноргестрел-рилизинговой системы «Мирена». *ПМЖ*, 2008, 22(4): 31–6.
10. Кузнецова И.В. Внутриматочная гормональная контрацепция без эстрогенов. *Гинекология*, 2013, 15(6): 70–4.
11. Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. *Contraception*, 2007, 75(Suppl. 6): S70–75.
12. Sherman CA, Harvey SM, Noell J. Are they still having sex? STI's and unintended pregnancy among midlife women. *J Women Aging*, 2005, 17(3): 41–55.

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, д.м.н.

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

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, проявляющийся различными нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, который влияет на качество жизни пациенток и снижает их работоспособность.

Лечение ПМС начинают с подбора диеты, коррекции режима труда и отдыха, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок. С целью медикаментозного воздействия используют гормональную терапию, психотропные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, мочегонные, растительные и гомеопатические препараты, витаминотерапию. Наиболее патогенетически обоснованной является гормональная терапия.

Использование комбинированных оральных контрацептивов, обогащенных фолатами, в качестве терапии ПМС оказывает дополнительное эффективное воздействие на нервную систему, способствует стабилизации центральных нейрорегуляторных механизмов, а также снижению выраженности эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: предменструальный синдром, синдром предменструального напряжения, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, фолиевая кислота, фолаты, метафолин.

O.I. LISITSYNA, E.G. KHILKEVICH, MD

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PREMENSTRUAL SYNDROME NEW POSSIBILITIES OF THERAPY

The premenstrual syndrome (PMS) is a complex pathological symptom manifesting itself through variety of neuropsychiatric, vegetative-vascular and metabolic-endocrine disorders that affect the quality of life of patients and reduces their working ability. The treatment of PMS starts with the selection of diets, correction of the working and rest periods and the maximum reduction of psychoemotional stress. For the purpose of pharmaceutical effect hormonal therapies, psychotropic drugs, nonsteroid anti-inflammatory drugs, diuretics, plant and homeopathic drugs, vitamins are used. The most pathogenetically reasonable is hormonal therapy.

The use of combined oral contraceptives enriched by folates as a way of PMS therapy has an additional effective impact on the nervous system, contributes to the stabilization of the central neuroregulatory mechanisms and reduces the expression of emotional and affective symptoms and cognitive disorders.

Keywords: premenstrual syndrome, anxious premenstrual syndrome, combined oral contraceptives, drospirenone, folic acid, folate, metafolin.

Предменструальный синдром (синдром предменструального напряжения, ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий за 2–3 и более дней до менструации, нарушающий привычный образ жизни и проявляющийся нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы ПМС чередуются с периодами ремиссии, связанной с наступлением менструации, и продолжаются не менее 7–12 дней. Проявлениями ПМС могут быть тревога, раздражительность, депрессия, перепады настроения, нарушения сна, усталость, увеличение веса, изменение аппетита, головные боли, метеоризм и др. [1]. Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, однако какие-либо симптомы накануне менструации отмечают 75% женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 199 млн женщин страдают синдромом предменструального напряжения [2]. Распространенность ПМС не зависит от социально-экономических, культурных и этнических различий. Особо тяжело протекающей формой заболевания является предменструальное дисфорическое расстройство, характеризующееся циклическим

изменением психического и физического состояния женщины, с преобладанием нервно-психической симптоматики. Этиология и патогенез заболевания остаются до конца не изучены. Считается, что в основе патогенеза заболевания лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов в ответ на колебания уровня стероидных гормонов в течение предменструального цикла, триггером которых является овуляция. Влияние на развитие заболевания также оказывают генетические и психосоциальные факторы, такие как стресс [3, 4].

Частота ПМС в популяции варьирует от 5 до 40%, однако какие-либо симптомы накануне менструации отмечают 75% женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 199 млн женщин страдают синдромом предменструального напряжения

Кроме того, известно, что половые стероидные гормоны оказывают значительное влияние на центральную нервную систему, участвуют в регуляции настроения

и поведения (познавательная активность, мотивация, пищевое поведение, сон) и, таким образом, относятся к мощным нейрорегуляторам [5]. Следует отметить, что в некоторых случаях нейротрансмиттеры (например, допамин) могут активировать стероидные рецепторы и потенцировать действие половых гормонов даже в их отсутствие [6]. При этом эффект половых гормонов противоположен: эстрогены оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение, а прогестерон оказывает седативное действие, что может приводить к развитию депрессивных расстройств в лютеиную фазу цикла.

Авторы считают, что большинство симптомов ПМС связано с задержкой жидкости в организме. Прогестерон, как и пролактин, способен влиять на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержку натрия и развитие отеков. Другие симптомы объясняют нарушением обмена эндогенных опиоидных пептидов, которые, в свою очередь, влияют на выработку простагландинов. Нарушение синтеза простагландинов может способствовать развитию нервозности, масталгии, метеоризма, повышению температуры тела, болей внизу живота (табл.) [3, 4].

Таблица. Основные проявления ПМС [9]

Эмоционально-аффективные симптомы	Познавательные (когнитивные симптомы)	Физические симптомы
Тревожность, беспокойство	Снижение концентрации внимания	Вздутие живота
Депрессия	Рассеянность	Отечность
Раздражительность	Снижение памяти	Нагрубание и болезненность молочных желез
Эмоциональная лабильность	Изоляция	Потливость, приливы жара
Утомляемость, слабость		Тошнота, рвота, диспепсия
Булимия		Головная боль
Агрессивность		Кожные высыпания, угри
Плаксивость		Головокружение

Все вышеописанные проявления заболевания циклически влияют на качество жизни пациенток, их взаимоотношения с друзьями, коллегами по работе, партнерами, а также снижают их работоспособность, что обуславливает необходимость проведения адекватной терапии [7, 8].

Лечение следует начинать с подбора диеты, коррекции режима труда и отдыха, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок. С целью медикаментозного воздействия используют гормональную терапию,

психотропные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, мочегонные, растительные и гомеопатические препараты, витаминотерапию. Наиболее патогенетически обоснованной является гормональная терапия, направленная на подавление овуляции и циклических процессов в репродуктивной системе, снижение проявлений болезни и улучшение качества жизни пациенток.

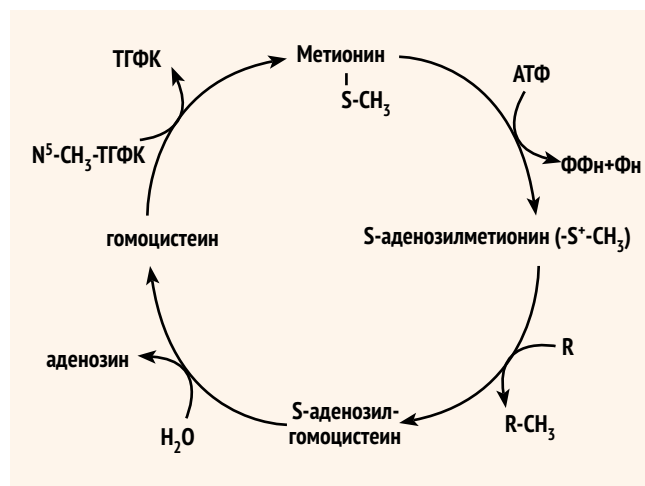
В качестве гормональной терапии особое предпочтение отдается комбинированным оральным контрацептивам (КОК). КОК подавляют овуляцию, способствуют стабилизации уровня половых гормонов. Необходимость применения гормональных контрацептивов, кроме того, определяется необходимостью применения контрацепции как таковой, т. к. незапланированная беременность, закончившаяся абортom, может стать дополнительным толчком к усугублению ПМС [4]. Среди КОК с целью терапии ПМС наиболее эффективными считаются препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента дроспиренон. Он является производным спиронолактона, обладает значительной антиминералокортикоидной активностью и снижает альдостерон-рениновое соотношение, благодаря чему способствует облегчению симптомов ПМС [10]. Так, по данным систематического Кохрейновского обзора, КОК, содержащие дроспиренон, эффективно снижают симптомы тяжелой формы ПМС [11]. Кроме того, согласно результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, КОК, содержащие дроспиренон, также значительно снижают симптомы ПМС при его легкой и средней тяжести [12]. По данным других исследований, КОК, содержащие дроспиренон, не только эффективно снижают интенсивность симптомов ПМС, но и положительно влияют на симптомы дисменореи [13]. Кроме того, дополнительным преимуществом приема дроспиренон-содержащих КОК является отсутствие прибавки веса на фоне проводимой терапии.

Необходимость применения гормональных контрацептивов определяется необходимостью применения контрацепции как таковой, т. к. незапланированная беременность, закончившаяся абортom, может стать дополнительным толчком к усугублению ПМС

Говоря о гормональной контрацепции, особое внимание хотелось бы уделить КОК с дроспиреноном, обогащенным метафолином. Известно, что метафолин (активная форма фолиевой кислоты) играет ключевую роль в процессах реметилирования, синтеза ДНК, некоторых гормонов и нейротрансмиттеров, таких как мелатонин и допамин, а также влияет на обмен катехоламинов. Метафолин, или 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ), необходим для поддержания адекватного уровня метионина в клетках, который, в свою очередь, превращается в S-аденозилметионин (SAM) – универсальный донор метильной группы в реакциях синтеза серотонина и кате-

холаминов [14]. Таким образом, SAM является естественным антидепрессантом, а снижение его синтеза в организме на фоне дефицита метафолина или гипергомоцистеинемии может приводить к усугублению симптомов депрессии, в том числе и при ПМС (рис.).

Рисунок. Цикл метилирования



Кроме того, повышение уровня гомоцистеина в крови (при недостатке метафолина) приводит к образованию неустойчивой нейротоксичной гомоцистеиновой кислоты, которая воздействует на дофаминергические нейроны и участвует в патогенезе развития симптомов депрессии [15].

Еще один механизм влияния уровня фолатов на настроение и самочувствие обусловлен участием метафолина в поддержании адекватного уровня тетрагидробиоптерина (BH₄). BH₄ – кофермент, участвующий в ряде важнейших биохимических реакций, и в частности в синтезе серотонина, дофамина, норэпинефрина и эпинефрина [14, 16].

SAM является естественным антидепрессантом, а снижение его синтеза в организме на фоне дефицита метафолина или гипергомоцистеинемии может приводить к усугублению симптомов депрессии, в том числе и при ПМС

На сегодняшний день в значительном количестве исследований показано увеличение риска депрессивных состояний, связанное с дефицитом фолатов, первые из которых были опубликованы более 50 лет назад [17, 18]. Метаанализ 11 исследований (15 315 участников) показал увеличение риска депрессии при дефиците фолатов [19]. Другими зарубежными исследователями показано снижение риска развития симптомов депрессии среди женщин репродуктивного возраста на фоне приема препаратов фолиевой кислоты [20].

Исследователями отмечено положительное влияние приема препаратов фолиевой кислоты с пиридоксином

(витамин B6) на снижение симптомов мигрени, в частности тяжести мигренозной боли, длительности и частоты мигренозных атак [21].

Кроме того, исследователями доказано, что активные формы фолатов (метафолин) необходимы для нейрокогнитивного развития и поддержания функций памяти, внимания и мышления [22].

Поступление фолатов в организм может происходить несколькими способами: с пищей, богатой фолатами (шпинат, печень), или продуктами, обогащенными фолатами (фортификация), а также с препаратами, содержащими фолиевую кислоту. Следует учитывать, что свою функцию в организме выполняют только активные формы фолатов (метафолин), полноценный обмен которых возможен только при функционировании ферментов фолатного цикла, ключевым ферментом которого является метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР, MTGR). Однако мутации гена, кодирующего МТГФР, значительно распространены в популяции, что

На сегодняшний день в значительном количестве исследований показано увеличение риска депрессивных состояний, связанное с дефицитом фолатов, первые из которых были опубликованы более 50 лет назад. Метаанализ 11 исследований (15 315 участников) показал увеличение риска депрессии при дефиците фолатов

приводит к снижению активных фолатов и их дефициту среди носителей [23, 24]. Исследователи показали увеличение риска развития симптомов депрессии и снижения когнитивных функций при наличии мутаций гена МТГФР [25, 26]. Кроме того, мутация еще одного гена (rs11754661), кодирующего фермент фолатного цикла, работающий внутри митохондрий (MTHFD1L), также ассоциирована с нарушением когнитивных функций, снижением ментального и физического благополучия [27].

Учитывая вышесказанное, не возникает сомнений в необходимости поддержания адекватного фолатного статуса у пациенток, страдающих от ПМС, с целью терапии эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений. Причем, учитывая распространенность в популяции мутаций ферментов фолатного цикла, особое внимание стоит уделить препаратам, содержащим активные формы фолатов, и в частности метафолин.

В настоящее время на российском рынке представлен единственный КОК, содержащий дроспиренон и метафолин и имеющий зарегистрированное показание «контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС)», «Джес Плюс», в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, а также 451 мкг кальция левомефолата (еже-

дневная рекомендуемая доза), препарат применяется в режиме 24/4. Таким образом, применяя КОК, содержащие дроспиренон и фолаты, в качестве терапии ПМС, возможно эффективное воздействие на несколько патогенетических механизмов развития заболевания:

- 1) подавление овуляции как главного триггера развития симптомов заболевания;
- 2) профилактика нежелательной беременности и дальнейшего ее прерывания как фактора риска прогрессирования симптомов заболевания;
- 3) стабилизация уровня половых гормонов и, таким образом, снижение неадекватной реакции нервной системы на их колебания в течение менструального цикла;

- 4) снижение альдостерон-ренинового соотношения, задержки жидкости в организме и симптомов с ней связанных;

Не возникает сомнений в необходимости поддержания адекватного фолатного статуса у пациенток, страдающих от ПМС, с целью терапии эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений

- 5) поддержание адекватного уровня фолатов в организме и, таким образом, снижение выраженности эмоционально-аффективных симптомов и когнитивных нарушений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Usman S, Indusekhar R, and O'Brien S. Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Pr. Res Clin Obs. Gynaecol*, 2008, 22: 251–60.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990GÇö2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163–2196.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. и соавт. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Радзинский В.Е., Фукс А.М., Токтар Л.Р. и соавт. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
5. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC, Schmidt PJ, and Rubinow DR. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. *Compr. Physiol.*, 2016 July, 6: 1135–1160.
6. Power RF, Mani SK, Codina J, Conneely OM, O'Malley BW. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science*, 1991, 254(5038): 1636–1639.
7. Farrokh-Eslamlou H, Oshnouei S, Heshmatian B, Akbari E. Premenstrual syndrome and quality of life in Iranian medical students. *Sex. Reprod. Healthc.*, 2015, 6(1): 23–27.
8. Kahyaoglu Sut H, Mestogullari E. Effect of Premenstrual Syndrome on Work-Related Quality of Life in Turkish Nurses. *Saf. Health Work*, 2016, 7(1): 78–82.
9. Юренева С.В., Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*, 3-е, перераб. В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская, В.Е. Радзинский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 895–907.
10. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(6): 1797–1804.
11. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing dros-pirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: CD006586.
12. Shehata NAA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized placebo controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016, 198: 100–104.
13. Takeda T, Kondo A, Koga S, Hayakawa J, Hayakawa K, Hiramatsu K, Yaegashi N. Effectiveness of ethinylestradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: Open-label pilot study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2015, 41(10): 1584–1590.
14. Miller AL. The Methylation, Neurotransmitter, and Antioxidant Connections Between Folate and Depression. *Alternative Medicine Review*, 2008, 13(3): 216–226.
15. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2015, 29(6): 522–528.
16. Anderson DN, Abou-Saleh MT, Collins J. Pterin metabolism in depression: an extension of the amine hypothesis and possible marker of response to ECT. *Psychol Med*, 1992, 22: 863–869.
17. Ghadirian AM, Ananth J, Engelsmann F. Folic acid deficiency and depression. *Psychosomatics*, 1980, 21: 926–929.
18. Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry*, 1970, 117: 287–292.
19. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J. Epidemiol. Community Heal.*, 2007, 61(7): 631–637.
20. Watanabe H, Ishida S, Konno Y, Matsumoto M, Nomachi S, Masaki K, Okayama H, Nagai Y. Impact of Dietary Folate Intake on Depressive Symptoms in Young Women of Reproductive Age. *J. Midwifery Womens. Health*, 2012, 57(1): 43–48.
21. Askari G, Nasiri M, Mozaffari-khosravi H, Rezaie M, Bidakhvidi MB, Sadeghi O. The effects of folic acid and pyridoxine supplementation on characteristics of migraine attacks in migraine patients with aura: A double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutrition*, 2017, 38: 74–79.
22. Troen AM. Folate and vitamin B12: function and importance in cognitive development. *Nestl?? Nutr. Inst. Work. Ser.*, 2012, 70: 161–171.
23. Authors A, Plumtre L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn K, Croxford R, Andrea Y. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015: 848–857.
24. Lu X, Wu J, Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects : A Case- Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels. *Med. Sci. Monit.*, 201., 21: 2630–2637.
25. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, Vitamin B12, Homocysteine, and the MTHFR 677C→T Polymorphism in Anxiety and Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60(6): 618.
26. Philip D, Buch A, Moorthy D, Scott TM, Parnell LD, Lai CQ, Ordovas JM, Selhub J, Rosenberg IH, Tucker KL, Troen AM. Dihydrofolate reductase 19-bp deletion polymorphism modifies the association of folate status with memory in a cross-sectional multiethnic study of adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015, 102(5): 1279–1288.
27. Eszlari N, Kovacs D, Petschner P, Pap D, Gonda X, Elliott R, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Transl. Psychiatry*, 2016, 6(3): e745.

Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, д.м.н., О.И. ЛИСИЦЫНА

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

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

ПРИМЕНЕНИЕ ДИЕНОГЕСТА

Диеногест – высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью, что позволяет назначать его с целью долгосрочной терапии заболевания. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, диеногест, Визанна.

E.G. KHILKEVICH, MD, O.I. LISITSYNA

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN ASPECTS OF ENDOMETRIOSIS TREATMENT. USE OF DIENOGEST

Dienogest is a highly effective drug for treating the major pain symptoms of endometriosis (chronic pelvic pain, dyspareunia and dysmenorrhea) and preventing a relapse with a high safety profile and good tolerability allowing to indicate it for long-term treatment of the disease. The latest data reflecting the full impact on the various links of the pathogenesis disease testify in favour of the choice of the specified progestagen.

Keywords: endometriosis, dienogest, Vizanne.

Эндометриоз – патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию.

К настоящему времени предложено значительное количество теорий этиопатогенеза эндометриоза, однако ни одна из них не может ответить на все возникающие вопросы и полностью объяснить основные патофизиологические механизмы развития заболевания. Считается, что в большинстве случаев значение имеют несколько этиопатогенетических факторов, среди которых наиболее часто упоминают: менструальный рефлюкс, способность отторгнутых участков к инвазии, локальное снижение апоптоза и неоангиогенез [1, 2]. Всемирно признанной считается концепция эндометриоза как хронического эстроген-зависимого воспалительного заболевания [3].

Эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, в среднем им болеет от 6 до 10% женщин репродуктивного возраста [4]. У каждой второй женщины с бесплодием встречается эндометриоз [5]. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания являются дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и бесплодие, которые значительно влияют на общее состояние пациенток и снижают качество их жизни [6].

Выбор метода лечения эндометриоза (хирургический, медикаментозный или их комбинация) зависит от конкретной клинической ситуации. Показаниями к

хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие. В настоящее время большинство экспертов оптимальным считают комбинированный метод лечения, который предусматривает хирургическое вмешательство с последующей длительной супрессивной гормональной терапией. С целью фармакотерапии рекомендованы препараты: прогестины, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система [7].

Учитывая необходимость длительного лечения, при выборе препарата необходимо иметь в виду их эффективность, безопасность и переносимость. В недавнем времени появились данные рандомизированного контролируемого исследования, свидетельствующие о лучшей эффективности прогестагенов с целью долгосрочной терапии эндометриоза [8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИЕНОГЕСТА

Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетает в себе свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и, таким образом, характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием негативных метаболических эффектов, высокой биодоступностью при приеме внутрь, обладает антиандрогенным и антипролиферативным эффектом, умеренным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов [9, 10].

Воздействие диеногеста в первую очередь связано с индукцией состояния псевдодецидуализации с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза [11]. Кроме того, диеногест воздействует на значительное количество звеньев патогенеза заболевания, а именно: ингибирует экспрессию ферментов ароматазы (фермента, благодаря которому в эндометриоидных очагах поддерживается локальная гиперэстрогенность) и циклооксигеназы-2, снижает продукцию простагландинов, нарушает неоангиогенез и активирует апоптоз [12, 13].

Еще одним звеном патогенеза эндометриоза, на которое оказывает воздействие диеногест, является локальная резистентность к прогестерону в очаге, за счет которой также поддерживается гиперэстрогенный фон. Связан этот механизм с недостаточностью фермента 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы, функция которого заключается в превращении наиболее активного эстрадиола в менее активный эстрон. В норме этот фермент активируется при взаимодействии прогестерона с прогестероновыми рецепторами типа В (ПР-В). Однако в эндометриоидных очагах экспрессия ПР-В снижена, что, в свою очередь, обусловлено локальным повышением экспрессии прогестероновых рецепторов типа А (ПР-А). Хотя в настоящее время функции изоформ фермента изучены недостаточно, известно, что ПР-А оказывает супрессивное воздействие на ПР-В [14]. Зарубежные коллеги доказали способность диеногеста увеличивать экспрессию ПР-В в очагах эндометриоза, за счет чего также реализуется один из механизмов патогенетического воздействия на заболевание [15, 16].

Также известно, что клетки эктопированных эндометриоидных очагов выделяют значительное количество цитокинов. Цитокины, в свою очередь, играют роль сигнальных молекул, которые способствуют пролиферации и дифференциации клеток в очаге эндометриоза. Кроме того, они сенситизируют периферические нервные окончания, что в том числе приводит к развитию и прогрессированию симптомов хронической тазовой боли у пациенток. Также в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом значительно повышено содержание фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), который отражает

Выбор метода лечения эндометриоза (хирургический, медикаментозный или их комбинация) зависит от конкретной клинической ситуации. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие

степень прогрессирования заболевания и связанного с ним бесплодия, а также может способствовать злокачественной трансформации клеток в очаге. Исследованиями подтверждено снижение секреции интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, а также ФНО-α на фоне лечения диеногестом, что отражается на его клинической эффективности [17, 18].

Кроме того, следует отметить, что другими авторами показано снижение концентрации мидкина на фоне лечения диеногестом. Мидкин – это белок, способствующий делению и росту клеток и отвечающий за регенерацию тканей. Авторами отмечено значительное повышение секреции мидкина у женщин с эндометриозом в сравнении со здоровой популяцией. Считается, что мидкин способствует пролиферации эндометриоидных стромальных клеток. Следует подчеркнуть, что зарубежными коллегами получены данные, свидетельствующие об увеличении концентрации мидкина в перитонеальной жидкости с ростом стадии заболевания [19].

Авторами данной статьи отмечено значительное повышение секреции мидкина у женщин с эндометриозом в сравнении со здоровой популяцией. Считается, что мидкин способствует пролиферации эндометриоидных стромальных клеток

Дополнительным аспектом патогенетической терапии эндометриоза диеногестом является его участие в ингибировании внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за рост и пролиферацию клеток), индукции аутофагии (способ утилизации ненужных клеток или органелл) и, как следствие, активации апоптоза эндометриоидных клеток в эктопированном очаге [20].

В недавно проведенных исследованиях в экспериментальной модели на мышах диеногест показал свое дополнительное преимущество. Зарубежные исследователи представили его потенциальную протективную противоопухолевую активность в отношении злокачественной трансформации эндометриоза в рак [21].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕНОГЕСТА

К настоящему моменту накопилось значительное количество данных, подтверждающих клиническую эффективность диеногеста в лечении эндометриоза. Так, по результатам зарубежных и отечественных исследований диеногест в дозе 2 мг/сут значительно снижает проявления хронической тазовой боли, дисменореи и диспареунии в зависимости от стадии заболевания [22–29]. Кроме того, на фоне длительной терапии диеногестом значительно снижается вероятность рецидива эндометриоза различной локализации, а также размер рецидивирующих эндометриоидных кист яичников [23, 25, 26]. Новейшие данные систематического обзора подтвердили высшую эффективность диеногеста в терапии хронической тазовой боли в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином [30]. Авторы недавно проведенного проспективного когортного рандомизированного исследования, включавшего 198 участниц с диагностированным эндометриозом, показали равную эффективность гозерелина и диеногеста в отношении снижения выраженности болевых симптомов (хроническая тазовая боль, дисменорея) и профилактики реци-

дива заболевания. Исследователи сделали вывод о предпочтительном назначении диеногеста с целью пролонгированной терапии (более 6 месяцев). Терапия агонистами ГнРГ сопряжена с гипоэстрогенными проявлениями, наиболее серьезным из которых является снижение показателя минеральной плотности костной ткани, и не может считаться оптимальной альтернативой с целью долгосрочного лечения эндометриоза [22].

Ученые показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость длительной терапии диеногестом в дозе 2 мг ежедневно в течение 12 месяцев и более

В то же время другие ученые показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость длительной терапии диеногестом в дозе 2 мг ежедневно в течение 12 месяцев и более [24, 25]. Во всех исследо-

ваниях побочные эффекты на фоне лечения были незначительными или умеренными, что способствовало высокой приверженности пациенток к лечению.

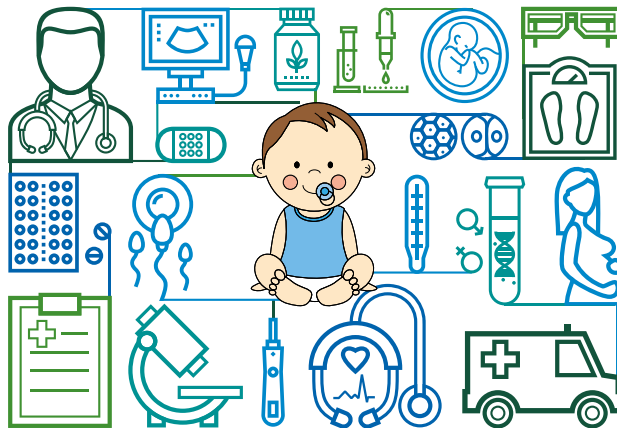
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту диеногест показал себя как высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания. Значительное количество экспериментальных и клинических исследований подтвердили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость диеногеста в дозе 2 мг, что позволяет рекомендовать его с целью долгосрочной терапии эндометриоза. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Begum T, Chowdhury SR. Aetiology and pathogenesis of endometriosis – a review. *Mymensingh Med. J.*, 2013, 22(1): 218–21.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 2012, 98(3): 511–519.
- Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1789–99.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obs. Gynecol. Clin. North Am.*, 1997, 24(2): 235–58.
- The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(4): 927–935.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, Hooghe TD, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multi-center study across ten countries. *Fertil. Steril.*, 2011, 96(2): 366–373.e8.
- Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2013, 28(6): 1552–1568.
- Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.*, 2017, 107(3): 533–536.
- Oettel M, Carol W, Elger W, Kaufmann G, Moore C, Romer W, Klinger G, Schneider B, Schröder J, Sobek L, Walter F, Zimmermann H. A 19-norprogestin without 17(alpha)-ethinyl group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today*, 1995, 31(7): 517–36.
- Klipping C, Duijkers I, TA F, SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(suppl. 1, 4): S181, Abstract P-304.
- Чернуха Г.Е. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований). *Проблемы репродукции*, 2012, 4: 68–71.
- Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, Mizuguchi K, Kitawaki J. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E 2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil. Steril.*, 2012, 97(2): 477–482.
- Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014, 35(9): 1–5.
- G R Attia, K Zeitoun, D Edwards, A Johns, B R Carr, and S E. Bulun. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85(8): 2897–2902.
- Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yaguchi H, Yamashita Y, Okuda K, Ohmichi M. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J. Ovarian Res.*, 2012, 5(1): 31.
- Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2017, 0(0): 1–4.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger N, Papadia A, Nirgianakis K, Cagnacci A, McKinnon B. Progestin suppressed inflammation and cell viability of tumor necrosis factor- α -stimulated endometriotic stromal cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, 76(4): 292–298.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm. Res.*, 2016, 65(3): 183–192.
- Nirgianakis K, Grandi G, McKinnon B, Bersinger N, Cagnacci A, Mueller M. Dienogest mediates midline suppression in endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2016, 31(9): 1981–1986.
- Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil. Steril.*, 2015, 104(3): 655–664.
- Saito F, Tashiro H, Yamaguchi M, Honda R, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anticancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016, 32(5): 403–407.
- Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2016, 42(9): 1152–1158.
- Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S, Nakajima S, Ebisawa K, Ota Y, Andou M. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2017, 216: 51–55.
- Maiorana A, Incandela D, Parazzini F, Alio W, Mercurio A, Giambanco L, Alio L. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2017.
- Park SY, Kim SH, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2016, 43(4): 215.
- Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, Shioji M, Yamamoto Y, Fujitani M. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol. Endocrinol.*, 2016, 32(8): 646–649.
- Kim SA, Um MJ, Kim HK, Kim SJ, Moon SJ, Jung H. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2016, 59(6): 506–511.
- Доброхотова Ю.Э., Гришин И.Г., Ибрагимова Д.М., Нуруллин Р.Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом. *Проблемы репродукции*, 2014, 33–35.
- Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза. *Фарматека*, 2013, 3: 48–51.
- García Uranga-Romano A, Hernández-Valencia J, Zárate M, Basavilvazo-Rodríguez MA. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 2017, 55(4): 452–455.



24-25 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА

XII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

**СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ:
ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО**

Актуальные научно-практические вопросы
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование
технологий, обмен опытом

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!

ВНИМАНИЕ! НОВОЕ МЕСТО:

г. Москва, Ленинградский пр-кт, 31а, стр.1
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

Подробная информация на сайте:
www.raspm.ru

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ

Частота железодефицитных состояний (ЖДС) у беременных в мире в среднем колеблется от 25 до 50%. В развивающихся странах их распространенность колеблется от 35 до 75%, а в развитых составляет 18–20%. По данным Минздрава России, в среднем в РФ частота ЖДС у беременных колеблется от 39 до 44%, а у родильниц – от 24 до 27% [1–3].

Дефицит железа (ДЖ) неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста и гипоксии плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц. Прием препаратов железа с целью профилактики снижает риск анемии у матери к моменту родоразрешения на 70% и железодефицитных состояний – на 57%.

Среди препаратов железа, принимаемых внутрь, хорошо зарекомендовал себя препарат Сорбифер Дурулес («ЭГИС», Венгрия). Применение данного препарата на большой выборке беременных и родильниц за последние годы доказало его эффективность в лечении ДЖ у данного контингента пациенток.

Ключевые слова: железодефицитные состояния, дефицит железа, анемия, беременность.

V.L. TYUTYUNNIK MD, N.E. KAN MD, N.A. LOMOVA, R.S. – E. DOKUEVA

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

IRON DEFICIENCY CONDITIONS IN PREGNANT WOMEN AND PUERPERAS

The frequency of iron-deficiency conditions (IDC) in pregnant women in the world ranges from 25 to 50% at the average. In developing countries, their prevalence ranges from 35 to 75%, and in developed ones amounts to 18–20%. According to the Ministry of Health of Russia, the average frequency of IDC in pregnant women in Russia ranges from 39 to 44%, and in postpartum women – from 24% to 27% [1–3].

Iron deficiency (ID) adversely affects pregnancy, childbirth, postpartum period, fetus and newborn conditions, contributing to the increase in the frequency of threatened abortion, placental insufficiency, delayed growth and fetal hypoxia, premature birth, uterine inertia, frequency and volume of pathological blood loss in childbirth and the early postpartum period, infectious complications and hypogalactia in postpartum women. Iron supplementation to prevent reduces the risk of anemia in mother-to-time delivery by 70% and iron-deficiency States by 57%.

In the modern market of pharmaceutical industry the drug Sorbifer Durules has been well established (EGIS, Hungary). The use of this drug in a large sample of pregnant and postpartum women in recent years has proved its efficacy in the treatment of ID in this patient cohort.

Keywords: iron deficiency conditions, iron deficiency, anemia, pregnancy.

Железодефицитные состояния (ЖДС) – это состояния, вызванные нарушениями метаболизма железа вследствие его недостатка в организме, с клиническими и лабораторными признаками дефицита железа (ДЖ), выраженность которых зависит от стадии. Различают три стадии ДЖ: предлатентный (ПДЖ), латентный (ЛДЖ) и манифестный (МДЖ).

Наиболее часто ЖДС развивается у беременных и родильниц вследствие повышенного потребления железа матерью и плодом на фоне его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения во время беременности, а также кровопотери при родоразрешении [1, 2].

Частота ЖДС у беременных в мире в среднем колеблется от 25 до 50%. В развивающихся странах их распространенность колеблется от 35 до 75%, а в развитых составляет 18–20%. По данным Минздрава России, в среднем в РФ частота ЖДС у беременных колеблется от 39 до 44%, а у родильниц – от 24 до 27% [1–3].

ДЖ неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и ново-

рожденного, способствуя увеличению частоты угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста и гипоксии плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития анемии у новорожденных [4, 5].

Основными свойствами ЖДС являются их обратимость и возможность предупреждения, чем и объясняется их меньшая частота в развитых странах. Даже в самых ранних, латентных стадиях ДЖ имеет биохимические признаки, позволяющие его выявлять и, следовательно, своевременно лечить.

У беременных и родильниц при развитии ЖДС отмечается снижение уровня коэффициента адекватности продукции эритропоэтина (КА ЭПО) пропорционально стадии ДЖ. Частота неадекватной продукции ЭПО в среднем выявляется у 47,2% беременных с ДЖ легкой степени, а у родиль-

ниц – пропорционально степени тяжести ДЖ (у 12% родильниц при легкой степени тяжести, у 50% – при средней и у 80% – при тяжелой степени тяжести ДЖ) [2, 3, 6].

Необходимо отметить, что эффективность лечения беременных и родильниц с МДЖ зависит от суточной дозы элементарного железа и от уровня эндогенного ЭПО. При адекватном уровне ЭПО эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у беременных с неадекватным уровнем. Кроме того, применение препаратов ЭПО в сочетании с препаратами железа у беременных и родильниц с ЖДС тяжелой степени приводит к достоверно большему росту уровня Hb, Ht, RBC и объемного транспорта кислорода и, следовательно, более выраженному клиническому эффекту по сравнению с таковым у женщин, получающих только препарат железа [5, 7, 8]. Характеристика ЖДС у беременных приведена в *таблице*.

Клинические шифры ЖДС, согласно МКБ-10: анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период, O99.0 (состояния, классифицированные в рубрике D50 – железодефицитная анемия, D62 – острая постгеморрагическая анемия), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период O99.2 (состояние, классифицированное в рубрике E61.1 – недостаточность железа).

Клинические проявления ДЖ обусловлены, с одной стороны, наличием анемического синдрома, а с другой – ДЖ (гипосидерозом), некоторые признаки которого могут быть и при ранних стадиях ДЖ.

Таблица. Характеристика железодефицитных состояний у беременных

Предлатентный дефицит железа	Отсутствуют клинические и биохимические признаки ДЖ. В физиологических условиях (при беременности, неосложненной ДЖ в I триместре) ПДЖ развивается к концу III триместра и характеризуется достоверным снижением, в пределах нормативных значений, показателей всех фондов метаболизма железа, кроме регуляторного (эритрокинетические показатели повышаются)
Латентный дефицит железа	Отсутствуют клинические признаки ДЖ. Характерно снижение запасов железа и ЭПО до уровня, поддерживающего гематологические показатели в пределах нижней границы нормы. Отсутствие лечения препаратами железа беременных с ЛДЖ приводит к развитию МДЖ у 65% и увеличению частоты осложненного течения беременности. ЛДЖ может развиваться в любом сроке беременности, чаще с 19-й по 24-ю неделю. Проведение селективной профилактики (лечение ЛДЖ) в 94% предупреждает возникновение МДЖ у беременных и тем самым снижает частоту развития плацентарной недостаточности и гипотрофии у плода, а также частоту развития МДЖ у родильниц
Манифестный дефицит железа	При МДЖ определяются нарушения во всех фондах метаболизма железа, имеются клинические признаки ДЖ и выше частота акушерских осложнений. Различают 2 клинических варианта у беременных: МДЖ у беременных без хронического воспаления и МДЖ у беременных с хроническим воспалением

ПДЖ – предлатентный дефицит железа; ЛДЖ – латентный дефицит железа; МДЖ – манифестный дефицит железа; ЭПО – эритропоэтин.

Анемический синдром проявляется неспецифическими симптомами. Основные жалобы больных сводятся к слабости, повышенной утомляемости, головокружениям, шуму в ушах, мельканию мушек перед глазами, сердцебиению, одышке при физической нагрузке.

Клинические проявления гипосидероза обусловлены тканевым ДЖ. В результате снижения активности некоторых железосодержащих тканевых ферментов, в частности цитохромов, появляются изменения в эпителиальных тканях (кожа и ее придатки, слизистые оболочки). Отмечаются бледность и сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, извращение вкуса, затрудненное глотание сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия). К симптомам, связанным с ДЖ, относится также мышечная слабость (из-за дефицита железосодержащих ферментов).

Для диагностики ДЖ в организме проводится определение показателей, характеризующих различные фонды метаболизма железа: транспортного, функционального, запасного и железо-регуляторного.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показали снижение риска перинатальной смертности на 28% с каждым увеличением на 10 г/л концентрации гемоглобина у матерей (OR = 0,72; CI = 0,62-0,89) [9]. Отдельный метаанализ выявил, что анемия у беременных в I и II триместрах гестации связана с преждевременными родами (OR = 1,32; CI = 1,01-1,74), но не с низкой массой тела новорожденного [10, 11]. Однако, по данным ряда авторов, уровень гемоглобина менее 80 г/л увеличивает риск рождения новорожденного с низкой массой тела на 53% (OR = 1,53; CI = 1,24-1,87; p < 0,001). Тем не менее крупное проспективное когортное исследование с 163 313 родившихся живыми детьми не выявило никакой связи между анемией беременных и неблагоприятными перинатальными исходами [12].

Данные Кохрейновского обзора о последствиях и безопасности приема препаратов железа и фолиевой кислоты во время беременности показали увеличение материнской концентрации гемоглобина и снижение риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин, получающих как прерывистый курс, так и ежедневный прием железа и фолиевой кислоты [13]. Однако обновленный обзор о приеме препаратов железа при беременности выявил, что ежедневный прием железосодержащих препаратов является более эффективным для предотвращения анемии у матерей и ДЖ во время беременности, а также для снижения риска рождения детей с низкой массой тела. Было показано, что прием препаратов железа с целью профилактики снижает риск анемии у матери к моменту родоразрешения на 70% и ЖДС – на 57% [14]. Последний метаанализ, включивший в себя результаты 61 исследования, был посвящен сравнительной оценке ежедневного перорального приема препаратов железа беременными как самостоятельно, так и в сочетании с фолиевой кислотой или с другими витаминами и минералами. Результаты показали, что беременные, получающие препараты железа совместно с витаминами и минералами, имеют более высокий уровень гемоглобина к моменту родоразрешения и в послеродовом периоде по сравнению с теми, кто получал

только витаминно-минеральные комплексы без препаратов железа. Кроме того, данный метаанализ выявил снижение риска преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [15, 16].

Рекомендации по профилактике и лечению ЖДС у беременных и родильниц:

■ Беременным и родильницам при нормативных значениях показателей Hb, RBC, Ht рекомендуется проводить профилактику развития ПДЖ и ЛДЖ путем назначения поливитаминных препаратов для беременных и кормящих, содержащих не менее 20 мг элементарного железа в суточной дозе.

■ Для профилактики МДЖ у беременных и родильниц рекомендуется своевременно выявлять у них ЛДЖ и назначать лечение препаратами железа (проводить *селективную профилактику*).

■ При ЛДЖ, помимо поливитаминных препаратов с макро- и микроэлементами (1 таблетка или капсула в сутки), в течение 6 недель показан прием 50–100 мг элементарного железа в сутки перорально. Рекомендуются препараты Fe^{2+} по 50 мг элементарного железа в сутки или препараты Fe^{3+} по 100 мг элементарного железа в сутки.

■ При отсутствии лабораторных возможностей определения уровня сывороточного ферритина (СФ) решение вопроса о назначении селективной профилактики беременным (в виде исключения) может быть принято на основании гематологических критериев (Hb, RBC, Ht), соответствующих стадии ЛДЖ.

■ Оценка эффективности селективной профилактики проводится через 6 недель от начала приема препарата железа путем определения гематологических (Hb, Ht, RBC) и феррокинетических (СФ, сывороточное железо, коэффициент насыщения трансферрина железом) показателей.

■ Эффективность селективной профилактики у беременных составляет > 90%.

■ Профилактикой МДЖ у родильниц являются мероприятия, способствующие уменьшению кровопотери при родоразрешении (профилактика кровотечения и адекватный гемостаз).

■ Профилактикой МДЖ у родильниц являются мероприятия по восполнению кровопотери во время абдоминального родоразрешения (реинфузия, аутодонорство).

■ Профилактикой МДЖ у родильниц является предупреждение острых или рецидивов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде, своевременная и адекватная коррекция ЛДЖ у женщин в III триместре беременности.

При лечении ЖДС не рекомендуется производить гемотрансфузии без жизненных показаний вследствие высокого риска инфицирования беременной. Переливание эритроцитов также связано с риском иммунизации организма отсутствующими у него антигенами. Критерием жизненных показаний к гемотрансфузии является не уровень гемоглобина, а состояние гемодинамики больной.

Лечение беременных с ЖДА должно быть комплексным. Помимо препаратов двухвалентного или трехвалентного железа перорально, показан прием поливитаминов и биологически активных добавок, содержащих железо [17].

Эксперты ВОЗ рекомендуют использовать:

- пероральные лекарственные средства (удобство применения, лучшая переносимость);
- препараты Fe^{2+} , а не Fe^{3+} (лучшая абсорбция);
- сульфат железа – FeSO_4 ;
- препараты с замедленным выделением Fe^{2+} (лучшая абсорбция и переносимость).

Поступающее в организм лекарственное железо депонируется в виде ферритина и гемосидерина, лишь затем мобилизуясь для образования гемоглобина. Суточная доза Fe^{2+} для профилактики и лечения легкой формы заболевания составляет 50–60 мг. Для лечения выраженной анемии – 100–120 мг Fe^{2+} . Ежедневный прием препаратов предпочтительней, чем еженедельный.

Современные пероральные ферропрепараты представляют собой или соли двухвалентного железа (поскольку в пищеварительном тракте ионы трехвалентного железа не всасываются), или соединения, состоящие из гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (механизм всасывания отличается от такового у ионных препаратов) [18, 19].

Основным соединением, входящим в состав традиционно применяющихся солей железа (ионных препаратов железа), является сульфат железа. Считается, что сульфат железа имеет более высокую биодоступность, чем другие соли железа, и вызывает небольшое количество нежелательных явлений на фоне терапии. Из ЖКТ в виде иона абсорбируется только двухвалентное железо. Комбинация железа с аскорбиновой кислотой (желательное соотношение – 3:1) способствует увеличению биодоступности железа, так как улучшает всасываемость ионов железа в кишечнике. Важную роль в гемопоэзе играют фолиевая кислота, которая участвует в синтезе ДНК в эритроблестах, и витамин B_{12} (цианокобаламин), основной фактор активации фолиевой кислоты (способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту). Дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12} часто наблюдается при ЖДС, вызванных кровотечением, и ассоциируется с нарушением синтеза ДНК в кроветворных органах.

На сегодняшний день лечение и профилактику ЖДА у беременных и кормящих матерей целесообразно проводить путем назначения витаминно-минеральных комплексов. Сорбифер Дурулес, в состав которого входит 320 мг железа сульфата безводного и 60 мг аскорбиновой кислоты, выгодно отличается от других препаратов данной группы, представленных на современном рынке фармацевтической продукции, пролонгированным высвобождением ионов двухвалентного железа (снижение негативного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ) и хорошим всасыванием и усвоением железа (наличие аскорбиновой кислоты). Действующие вещества, входящие в состав Сорбифера Дурулеса, высвобождаются из трехмерного пластикового матрикса в течение длительного времени, улучшая, таким образом, переносимость препарата при снижении количества побочных эффектов [16, 20, 21]. Все эти достоинства препарата Сорбифер Дурулес позволяют применять его у беременных и родильниц с ЖДА.

Сорбифер Дурулес

ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА №1 В РОССИИ¹



ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ²



**БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ГЕМОГЛОБИНА БЛАГОДАРЯ
ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКЕ ЖЕЛЕЗА³**



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ⁴ БЛАГОДАРЯ
ТЕХНОЛОГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДУРУЛЕС⁵**



**ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ⁶**



1. Российский Фармацевтический Рынок. Итоги 2016 года (Приложение к журналу «Ремедиум»). Май 2017 г. Стр. 145.

2. Логутова Л.С. и др., Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. РМЖ. www.rmj.ru 1215.

3. Дворецкий Л.И. и др., Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных с железодефицитной анемией. Клинический, 2007;(1):31-37.

4. Дубинская Е. и др., Послеоперационная антианемическая терапия у больных с доброкачественной патологией полости матки. Журнал «Врач», 2011;(11):61-64.

5. Сорбифер Дурулес. Инструкция по медицинскому применению препарата.

6. Воробьев П.А. и др. Клинико-экономический анализ, М.: Издательство «НьюДиамед», 2004;215-219.

Эффективность Сорбифера Дурулеса для лечения и профилактики ЖДА при хорошей переносимости и благоприятных фармакоэкономических характеристиках (цена – доза железа – эффективность) была показана также в нескольких российских исследованиях, которые включали широкий круг пациентов, в том числе беременных, женщин с гинекологическими заболеваниями, пациентов с хронической сердечной недостаточностью [2, 3, 6].

В настоящее время показаниями к назначению препарата Сорбифер Дурулес являются анемии, вызванные ДЖ, возникающие на фоне хронических кровопотерь (мено- и метроррагий, из геморроидальных узлов и др.). Препарат также подходит для профилактики и лечения ДЖ во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде и во время лактации.

Профилактика анемии, прежде всего, требуется беременным с высоким риском развития данного заболевания [16, 18].

К ним относятся:

- женщины, ранее болевшие анемией;
- женщины с хроническими инфекционными заболеваниями или хроническими заболеваниями внутренних органов;
- много раз рожавшие женщины;

■ беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л;

■ беременные с многоплодием;

■ беременные с явлениями преэклампсии;

■ женщины, у которых в течение многих лет менструации продолжались более 5 дней.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа в течение 4–6 мес., начиная с 12–14-й нед. беременности.

Профилактика ЖДС у беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие ДЖ и анемии у грудных детей.

Видимый эффект терапии ДЖ наступает спустя три недели от начала лечения. При соблюдении сроков и правил дозирования препарата Сорбифер Дурулес в среднем нормализация показателей крови наступает через 8 недель непрерывной терапии [9, 11, 13, 17].

Таким образом, терапия ЖДА у беременных и родильниц препаратом Сорбифер Дурулес является высокоэффективной, приводит к нормализации показателей гемограммы, улучшению общего состояния пациенток, снижению акушерских и неонатальных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2-е изд. испр и доп. Под ред. В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. Т.1. Акушерство и неонатология. М., 2010: 393–405.
2. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Подымова А.А. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2011, 10(5): 26–30.
3. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. Медицинская технология Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Серия АА 0000151, ФС № 2010/003 от 18 января 2010 г.
4. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. Медицинская технология. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., Протопопова Т.А. Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Серия АА 0000150, ФС № 2010/004 от 18 января 2010 г.
5. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и соавт. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (клинический протокол). *Акушерство и гинекология*, 2014, 3 (приложение): 11–17.
6. Tayupova IM. To the question of rational nutrition, micronutrient status correction, prevention and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Vopr Pitan.*, 2015, 84(2): 25–33.
7. Beucher G, Grossetti E, Simonet T et al. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2011, 40(3): 185–200.
8. Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, Blazina I, McDonagh M. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2015, 162: 566–76.
9. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010, 282(5): 577–80.
10. Mireku MO, Davidson LL, Boivin MJ, Zoumenou R, Massougoudji A, Cot M, Bodeau-Livinec F. Prenatal Iron Deficiency, Neonatal Ferritin, and Infant Cognitive Function. *Pediatrics*, 2016 Dec, 138(6). pii: e20161319.
11. Kozuki N, Lee AC, Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*, 2012, 142(2): 358–62.
12. Iglesias L, Canals J, Arija V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017 Jan 13. doi: 10.1080/10408398.2016.1274285.
13. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD004736.
14. Choudhury N, Aïme A, Hyder SM, Zlotkin SH. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy. *Food Nutr Bull.*, 2012, 33(2): 142–9.
15. Drukker L, Hants Y, Farkash R et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*, 2015. doi: 10.1111/trf.13252.
16. Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*, 2012, 18: 2–5.
17. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD004736.
18. Christoph P, Schuller C, Studer H et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. oral iron sucrose. *J Perinat Med*, 2012, 13, 40(5): 469–74.
19. Kochhar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2012, 26: 1–7.
20. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*, 2016 Jun 8. pii: f/jpme.ahead-of-print/jpm-2016-0050/jpm-2016-0050.xml. doi: 10.1515/jpm-2016-0050.
21. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 115.

9-10 НОЯБРЯ 2017

Конгресс Центр ПМГМУ имени И.М. Сеченова,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

ТЕМАТИКИ:

- Программы ускоренного восстановления в хирургии
- Эндовидеохирургия и роботизированная хирургия
- Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в Фаст Трак хирургии
- Антибиотикопрофилактика и противомикробная терапия в периоперационном периоде
- Нутритивная поддержка и лечебное питание в периоперационном периоде
- Профилактика и лечение тромботических осложнений у хирургических больных
- Проблемы обезболивания хирургического больного в периоперационном периоде
- Реабилитация хирургического пациента в аспекте программ ускоренного восстановления
- Fast Track технологии в различных областях хирургии: колопроктология, урология, гинекология, травматология, ортопедия и др.

ОРГАНИЗАТОР



ПРИ УЧАСТИИ



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140,

Моб.: +7 (926) 918-96-80,

E-mail: fast-track2017@ctogroup.ru



ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА

В статье представлены основные положения прегравидарной подготовки. Обоснована целесообразность диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при подготовке к беременности, а также роль планирования семьи в профилактике акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, планирование семьи, профилактика перинатальных осложнений, ДНТ, фолиевая кислота.

O.A. PUSTOTINA, MD, Prof., Russian University of People's Friendship, Moscow

PRECONCEPTION PREPARATION

The article provides major provisions of the preconception preparation. The practicability of diagnostic and therapeutic and preventive measures at preparation to pregnancy as well as the role of the family planning in prevention of obstetrical and perinatal complications is justified.

Keywords: preconception preparation, family planning, prevention of perinatal complications, DWNT, folic acid

Прегравидарная подготовка (лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествие), отечественный аналог преконцепционной подготовки (англ. *conception* – зачатие), включает комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на подготовку супружеской пары к полноценному зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Прекоцепционная оценка факторов риска и коррекция выявленных нарушений – наилучший доказанный способ снижения акушерских и перинатальных осложнений [1, 2]: материнской и перинатальной смертности, материнской и неонатальной заболеваемости, распространенности врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий у плода, частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, а также социальных и экономических последствий для общества, связанных с выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей и детей-инвалидов. В 2016г. был опубликован клинический протокол «Прегравидарная подготовка» [3], отражающий консенсус экспертов по вопросам подготовки супружеской пары к беременности в различных клинических ситуациях, основанный на изучении отечественной и мировой доказательной базы. Документ прошел два общественных слушания в рамках общероссийских конференций; над его созданием и совершенствованием работали более 60 специалистов из разных областей медицины.

Общие положения прегравидарной подготовки

■ Рационально спланированная заблаговременная прегравидарная подготовка значительно снижает вероятность рождения детей с ВПР: дефектами нервной трубки (ДНТ), пороками сердца, челюстно-лицевыми пороками и хромосомными аномалиями.

■ Коррекция дефицита микронутриентов у будущей матери значительно улучшает соматическое здоровье,

когнитивные способности и продолжительность жизни ее ребенка.

■ Прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу. Врачи любых специальностей должны также учитывать возможность наступления беременности у таких женщин и информировать о предполагаемых рисках для их здоровья, плода и новорожденного как самого заболевания, так и проводимого лечения.

■ Прегравидарное обследование и коррекция выявленных заболеваний женщины снижают риск осложнений беременности, родов и послеродового периода.

■ Репродуктивное просвещение и прегравидарное консультирование – безальтернативные методы повышения информированности населения по вопросам сохранения репродуктивного здоровья, профилактики аборт и приверженности планирования и подготовки беременности.

■ В интересах сохранения здоровья матери и ребенка интергенетический интервал должен составлять не менее 24 + 9 мес. (время от родоразрешения до зачатия плюс 9 мес. беременности). При наличии экстрагенитальных заболеваний оптимальная длительность интергенетического интервала зависит от сроков их компенсации. Единственный путь гарантированного обеспечения оптимального периода между беременностями – рациональная контрацепция.

■ Наилучший период для наступления последующей беременности после самопроизвольного аборта до 12 нед. – 3–6 мес.

■ Акушерский и перинатальный риски минимальны у пациенток в возрастной группе 19–35 лет; беременность и роды у женщин моложе 19 и старше 35 лет сопряжены с повышением вероятности различных осложнений для матери и плода.

■ Прегравидарная подготовка необходима обоим будущим родителям, поскольку они в равной мере обеспечивают эмбрион генетическим материалом и несут сопоставимую ответственность за здоровое зачатие и рождение здорового ребенка. При этом в минимальном объеме она необходима всем супружеским парам, планирующим беременность. Избежать избыточности позволяет дифференцированный подход, основанный на выделении групп высокого риска.

Прегравидарная подготовка необходима обоим будущим родителям, поскольку они в равной мере обеспечивают эмбрион генетическим материалом и несут сопоставимую ответственность за здоровое зачатие и рождение здорового ребенка

Этапы прегравидарной подготовки:

I. Определение состояния здоровья будущих родителей и оценка факторов риска:

- сбор анамнеза,
- физикальное обследование,
- лабораторный скрининг.

II. Профилактические мероприятия:

- планирование беременности,
- коррекция образа жизни (питания, веса, физической активности), отказ от вредных привычек,
- дотация витаминов и микроэлементов.

III. Дополнительные лечебно-профилактические мероприятия у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и экстрагенитальными заболеваниями.

I. БАЗОВЫЙ ОБЪЕМ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. Сбор анамнеза

Сбор общего анамнеза:

- перенесенные ранее заболевания, травмы или операции,
- наличие хронических заболеваний,
- наличие наследственных заболеваний,
- воздействие экологических факторов (радиация, химические агенты),
- условия труда и риски, связанные с профессиональной деятельностью,
- бытовые условия, образ жизни,
- особенности пищевого поведения,
- приверженность вредным привычкам,
- прием медикаментов, противопоказанных беременным, аллергические реакции,
- семейный анамнез: заболевания с наследственной предрасположенностью (инсульт, инфаркт, артериальная гипертензия (АГ), онкологические заболевания, эндокринопатии).

Сбор репродуктивного анамнеза женщины:

- Менструальная функция: возраст менархе, длительность менструального цикла, регулярность и болезненность менструаций, обильность кровопотери.

■ Возраст начала половой жизни, сексуальная активность, количество половых партнеров и их смена за последние 6 мес., применяемые методы контрацепции (вид, длительность).

■ Акушерский анамнез: число и исход предыдущих беременностей, рождение детей с ВПР, антенатальная гибель плода, экстрагестационная беременность, использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), осложнения предыдущих беременностей – преэклампсия, АГ, гестационный диабет, преждевременные роды, задержка роста плода (ЗРП), отслойка плаценты.

■ Наличие бесплодия: отсутствие беременности в течение 1 года при регулярной половой жизни без использования методов предохранения от беременности до возраста женщины 35 лет или 6 мес. – старше 35 лет; невынашивания беременности.

■ Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, указания на осложнения после аборт и родов.

■ Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП).

2. Осмотр и физикальное обследование женщины

■ Измерение роста, индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений.

■ Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата, молочных желез.

■ Гинекологический осмотр: влагалищное исследование при помощи зеркал со взятием мазков, бимануальное влагалищное исследование.

3. Лабораторное и инструментальное обследование

■ Клинический анализ крови.

■ Определение группы крови и резус-фактора (при отрицательном резус-факторе женщины необходимо уточнить резус-принадлежность партнера).

■ Определение сывороточных антител (АТ) к бледной трепонеме, вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), выявление HBsAg, HCVAg. Рутинный скрининг на вирус цитомегалии, простого герпеса и токсоплазму не проводится.

■ Определение уровня глюкозы в плазме венозной крови (верхняя граница нормы 5,1 ммоль/л).

■ Определение специфических IgG к вирусам кори и ветряной оспы (желательно).

■ Общий анализ мочи.

■ Исследование отделяемого женских половых органов на ИППП методом ПЦР (качественное исследование) для определения *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.

■ Цитологическое исследование мазков с шейки матки (ПАП-тест).

■ Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

■ УЗИ молочных желез/маммография (5–11-й день цикла).

Дополнительный спектр лабораторного и инструментального скрининга, а также потребность в дополнительных консультациях смежных специалистов определяется индивидуально, ориентируясь на результаты базового обследования.

Прегравидарное обследование и коррекция выявленных заболеваний женщины снижают риск осложнений беременности, родов и послеродового периода

II. БАЗОВЫЙ ОБЪЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Планирование беременности

Необходимым условием благоприятного течения и исхода беременности является ее планирование. Данный подход дает возможность будущим родителям подготовиться к беременности, улучшить собственное здоровье, исключить или уменьшить воздействие факторов риска и произвести зачатие в наиболее оптимальный для них период.

Планирование семьи – это комплекс мероприятий, направленных на снижение количества нежеланных беременностей и числа абортов, на достижение оптимального интервала между беременностями и предупреждение деторождения у женщин моложе 19 и старше 35 лет с целью снижения риска материнской и младенческой заболеваемости и смертности [4].

Интервал между беременностями (англ. interpregnancy interval) – это временной интервал между датой зачатия и датой окончания предыдущей беременности. При планировании семьи также учитывают *интергенетический интервал* (лат. inter – между и греч. genesis – рождение) – период между последовательными родами. Оптимальным интергенетическим интервалом считается 24 + 9 мес. (время от родоразрешения до зачатия плюс длительность беременности). Слишком короткий промежуток между последовательными родами, как и чрезмерное удлинение интергенетического интервала, значительно повышает риск ВПР, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей, материнской и неонатальной заболеваемости [5, 6].

Единственный путь гарантированного соблюдения оптимального интервала между родами – **рациональная контрацепция** [7].

Наилучший период для наступления последующей беременности после самопроизвольного аборта до 12 нед. – 3–6 мес. По сравнению с более поздним наступлением беременности снижается частота повторного выкидыша, эктопической беременности, преждевременных родов, низкого веса при рождении, кесарева сечения и индуцированных родов [8].

К сожалению, в России, как и во всем мире, значительное количество (40%) беременностей – незапланированные [9], при этом доля пар, прошедших прегравидарную подготовку, не превышает 4% [10]. Это означает, что возможности большинства стратегий по предупреждению

неблагоприятных исходов беременности (включая профилактику ВПР плода, преждевременных родов и преэклампсии) не используются или уже неэффективны. В целом прегравидарное консультирование следует рассматривать как реализацию конституционного права каждого гражданина РФ на охрану здоровья и медицинскую помощь, а также меру государственной поддержки семьи, материнства и детства.

Возраст женщины достоверно влияет на степень акушерского риска. Беременность в возрасте 15–19 лет сопряжена с повышенным риском анемии, преждевременных родов и преэклампсии в сравнении с беременными в возрасте 20–35 лет. Беременные старше 35 лет еще более подвержены акушерскому риску, в том числе АГ, гестационного диабета, отслойки плаценты. Риск материнской смертности в 35–39 лет в 2,5 раза выше, а после 40 лет – в 5,3 раза выше, чем у женщин 20–30 лет. После 35 лет увеличивается риск ВПР и хромосомных аномалий плода [11].

В целом около 2–3% всех детей рождаются с различными аномалиями развития. Консультацию генетика при планировании беременности необходимо настоятельно рекомендовать супругам, имеющим в настоящем или предыдущих браках ребенка с ВПР или наследственными заболеваниями, а также при выявлении аномального кариотипа в остатках плодного яйца после досрочного прерывания беременности [2].

Акушерский и перинатальный риски минимальны у пациенток в возрастной группе 19–35 лет; беременность и роды у женщин моложе 19 и старше 35 лет сопряжены с повышением вероятности различных осложнений для матери и плода

АД. Регулярное измерение АД позволяет выявить женщин с АГ и включить их в группу риска осложнений беременности: преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, ЗРП, преждевременных родов. Стабилизация АД в прекоцепционный период с помощью антигипертензивных средств значимо снижает риск акушерских и перинатальных осложнений [12].

Модификация образа жизни (питания, веса, физической активности)

Соблюдение режима дня, умеренные физические нагрузки, исключение стрессов и сбалансированный режим питания являются наиболее важными аспектами эффективности прегравидарной подготовки [2]. Оптимальный микронутриентный статус женщины перед зачатием достоверно положительно влияет на соматическое здоровье, когнитивные способности и продолжительность жизни будущего ребенка [13–15].

Ожирение (ИМТ >30 кг/м²), как и недостаточная масса тела (ИМТ <18 кг/м²), ассоциировано со снижением фертильности и осложненным течением беременности. У женщин с ожирением рекомендована редукция массы тела путем коррекции питания, увеличения физической

нагрузки и медикаментозной терапии. В противном случае значительно повышается риск таких осложнений беременности, как АГ, преэклампсия, гестационный диабет, аномалии родовой деятельности, кесарево сечение, послеоперационные осложнения, а также хромосомные аномалии у плода. Недостаточное питание вызывает дефицит витаминов, электролитов, приводит к сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным заболеваниям, а также ассоциировано с высоким перинатальным риском (недоношенность, низкий вес при рождении, микроцефалия), поэтому перед планированием беременности женщинам с низким ИМТ необходимо повышение веса до достижения ИМТ ≥ 19 кг/м² и более [13–15].

Следует обсудить с обоими будущими родителями негативное влияние табакокурения (в том числе пассивного вдыхания табачного дыма), злоупотребления алкоголем, употребления наркотических средств на сперматогенез, оогенез, возможность зачатия, вынашивание и исход беременности.

Прегравидарная вакцинация

Если пациентка до наступления беременности серонегативна в отношении вируса кори, краснухи и ветряной оспы (отсутствуют специфические IgG), то не менее чем за 3 мес. до зачатия необходимо провести вакцинацию [16]. Противопоказания к вакцинации: иммунодефицит, онкологические заболевания, аллергия на аминокислоты и белок яйца, срок менее 3 мес. после внутривенного введения иммуноглобулина.

Профилактика резус-конфликта

Резус-конфликт возникает при беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом, зачатым от резус-положительного мужчины. Согласно Приказу МЗ №572, женщину следует информировать о необходимости ежемесячного контроля резус-АТ в крови и на сроке 28 нед. ввести специфический анти-D-иммуноглобулин с возможным повторным введением на сроке 34 нед. и обязательным – не позднее 72 ч после родов (при выявлении резус-положительного фактора у новорожденного).

Дотация витаминов и микроэлементов

Дотация фолатов. Всем женщинам, планирующим беременность, обязателен прием фолиевой кислоты в суточной дозе 400–800 мкг не менее чем за 1 мес. до наступления беременности и на протяжении I триместра. Дефицит фолатов вызывает нарушение эмбриогенеза и формирование ВПР у плода, в том числе ДНТ [17]. В европейских странах частота ДНТ составляет 100 на 100 000 новорожденных, в странах Латинской Америки достигает 500, в России – 200–300 [18].

Также следствием дефицита фолатов являются аномалии конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего неба, омфалоцеле, часто диагностируют пороки сердечно-сосудистой системы [19].

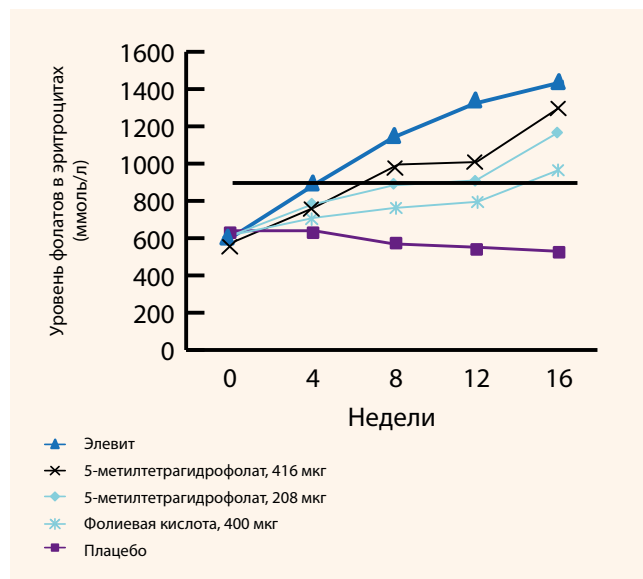
В целом в Российской Федерации с 2000 по 2014 г. произошел беспрецедентный (на 75%) рост частоты ВПР и хромосомных аномалий у плода: в 2000 г. их было зарегистрировано 659,5 на 100 000 новорожденных, в 2014 г. – 1154,8 [20].

Дотация фолатов в периконцепционный период сокращает частоту ДНТ плода на 70% [21], пороков сердца – на 26–40% [22]. Дополнительный прием фолатов до и после зачатия достоверно снижает риск преждевременных родов, рождения маловесных детей, преэклампсии и отслойки плаценты [23–25], при этом только стартовая терапия фолатами в прегравидарном периоде позитивно влияет на течение и исход беременности, тогда как начало приема фолатов после наступления беременности такого эффекта не имеет [26].

С низким потреблением фолиевой кислоты в периконцепционный период ассоциирован низкий индекс психического развития у детей, когнитивные нарушения, повышенный риск аутизма и шизофрении [27]. Дотация фолатов во время беременности улучшает их двигательные, когнитивные и поведенческие показатели [28, 29].

Адекватное насыщение организма фолатами при ежедневном применении 400 мкг происходит в течение 8–12 недель [30]. В более короткие сроки восполнить дефицит возможно с увеличением их дозы. Так, прием 800 мкг фолиевой кислоты в сутки позволяет уже за 4 недели до зачатия достичь минимально достаточного (906 нмоль/л) ее уровня в эритроцитах для полноценного развития органов и систем будущего ребенка (рис. 1) [31].

Рисунок 1. Достижение оптимального уровня фолатов в эритроцитах



Назначение фолатов в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) также эффективно снижает риск пороков развития у плода. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование показало, что прием ВМК (Элевит Пронаталь, содержащий 800 мкг фолиевой кислоты) у 2471 женщины в периконцепционный период на 93% снижает частоту ДНТ у плода в сравнении с приемом плацебо у 2391 женщины [32]. Более того, достоверно снижается риск не только ДНТ, но и пороков сердечно-сосудистой системы, конечностей, мочеполовых органов и челюстно-лицевых аномалий

[33, 34]. Сочетанное применение фолиевой кислоты с другими витаминами группы В (В6, В12) улучшает метаболизм фолатов в организме, обеспечивая деятельность ферментов фолатного цикла, что особенно важно у женщин, которые имеют нарушения их функции вследствие генетического полиморфизма.

Более высокие дозы (4000–5000 мкг) фолатов в периконцепционный период назначают женщинам, имеющим высокий риск ДНТ у плода: ДНТ в анамнезе, сахарный диабет, прием антиконвульсантов, синдром мальабсорбции. При этом 400–800 мкг фолатов должно поступать в организм из ВМК (например, Элевит Пронаталь), а остальное количество – из монопрепарата синтетической фолиевой кислоты [13].

После 12 нед. беременности рекомендуется возврат к физиологическим дозировкам (менее 1 мг/сут), учитывая имеющиеся данные о неблагоприятном влиянии на здоровье матери и ее ребенка длительного приема высоких доз фолиевой кислоты. С избытком синтетических фолатов ассоциирован риск злокачественных, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных расстройств [35, 36]. Высокое потребление синтетических фолатов матерями во время беременности также является фактором риска инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний у детей, инсулинорезистентности, злокачественных заболеваний, нарушения когнитивных способностей и зрения [37–39].

Мужчинам в период планирования зачатия ребенка, так же как и будущей матери, рекомендовано принимать профилактическую дозу фолиевой кислоты. У мужчин фолиевая кислота влияет на количество и генетическое качество сперматозоидов. Регулярное употребление фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии, которая может быть причиной бесплодия, выкидышей и рождения детей с синдромом Дауна, Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера и др. [40].

Слишком короткий промежуток между последовательными родами, как и чрезмерное удлинение интергенетического интервала, значительно повышает риск ВПР, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей, материнской и неонатальной заболеваемости. Единственный путь гарантированного соблюдения оптимального интервала между родами – рациональная контрацепция

В рекомендациях FIGO 2015 г. [17] делается особый акцент на важности просветительской деятельности врачей. Необходимо сообщать женщинам репродуктивного возраста о пользе регулярного приема фолатов, особенно при планировании беременности и при отсутствии надежной контрацепции, используя для этого любое обращение женщины к медицинским работникам

(профилактические осмотры, консультации по планированию беременности, контрацепции, профилактике онкологических заболеваний и т. д.).

Дополнительный прием йода. Всем женщинам, планирующим беременность, необходимо потребление йода не менее 150 мкг/сут. При проживании в эндемичном по йододефициту районе рекомендуется его дополнительная дотация [2, 41]. В популяциях с йододефицитом отмечается высокий уровень эндемического кретинизма, врожденных заболеваний щитовидной железы. Дополнительный прием препаратов йода в периконцепционный период снижает показатели неонатальной и младенческой смертности и улучшает психосоматическое развитие детей после рождения.

В целом прегравидарное консультирование следует рассматривать как реализацию конституционного права каждого гражданина РФ на охрану здоровья и медицинскую помощь, а также меру государственной поддержки семьи, материнства и детства

Профилактика железодефицитной анемии. Женщины репродуктивного возраста наиболее часто страдают от дефицита железа и анемии. К группе риска развития анемии ВОЗ относит абсолютно всех менструирующих женщин независимо от характера кровотечений [42]. По обобщенным данным, латентный дефицит железа имеют от 60 до 85% женщин нашей страны [43]. Анемия во время беременности повышает риск преждевременных родов, рождения маловесных детей, материнской и неонатальной смертности, гнойно-септических осложнений и кровотечений после родов [44]. Недостаток железа также неблагоприятно влияет на нейрогенез плода. Вследствие гипоксии и снижения интенсивности энергетического обмена происходит недостаточное ветвление дендритов, уменьшается количество и сложность нейронных сетей коры головного мозга, нарушается обмен дофамина и норадреналина (отвечающих за циклы сна и бодрствования, обучения, памяти), нарушаются процессы миелинизации нейронов, что в конечном итоге неблагоприятно отражается на умственном и психическом развитии ребенка [45, 46].

Следуя обновленным рекомендациям ВОЗ [42], всем менструирующим женщинам и девочкам-подросткам в регионах с частотой анемии более 40% необходимо принимать профилактическую дозу железа (30–60 мг элементарного железа) ежедневно в течение трех последовательных месяцев в году. Кроме того, по мнению экспертов ВОЗ, ежедневный прием железа и фолиевой кислоты должен быть рутинной практикой антенатального наблюдения беременных и продолжаться в течение 3 мес. после родов. Дотацию железа рекомендуется проводить с помощью препаратов железа, фортифицированных железом продуктов питания или назначением ВМК, содержащих железо.

Дотация полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Для всех женщин в периконцепционный период желательно дополнительное поступление ПНЖК в дозировке 200–300 мг/сут с последующим продолжением во время гестации для профилактики осложнений беременности и обеспечения физиологического формирования структур головного мозга, органа зрения и иммунной системы плода. Оптимальный способ увеличения поступления ПНЖК – расширение диеты, при невозможности – медикаментозно [47, 48].

■ *При дотации витаминов и минеральных веществ необходимо учитывать возможные негативные последствия их избыточного потребления (тератогенность, риск многоплодия, аллергические реакции, снижение функции щитовидной железы, токсическое воздействие на печень и желудочно-кишечный тракт).*

III. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

У женщин, имеющих гинекологические и соматические заболевания, значительно не только ухудшен прогноз наступления и вынашивания беременности, но и повышен риск для здоровья, связанный с беременностью [41].

Анемия во время беременности повышает риск преждевременных родов, рождения маловесных детей, материнской и неонатальной смертности, гнойно-септических осложнений и кровотечений после родов

Диагностические и лечебно-профилактические мероприятия у женщин с экстрагениральными заболеваниями проводятся совместно с врачами смежных специальностей. Тактика регламентирована Приказом №572н от 1 ноября 2012 г. с изменениями и дополнениями, внесенными в пункт 15 Приказом №5н от 12 января 2016 г. Планирование беременности возможно только после коллегиального решения специалистов с учетом пожеланий пациентки.

Коррекция выявленных соматических и гинекологических заболеваний в период планирования беременности обеспечивает профилактику осложнений беременности и улучшает прогноз рождения здорового

ребенка. Психологическое сопровождение пациенток, переживших критические акушерские состояния (near miss), редуцирует негативные последствия психотравмирующего опыта предыдущей беременности и формирует благоприятную установку на реализацию репродуктивной функции [49].

По мнению экспертов ВОЗ, ежедневный прием железа и фолиевой кислоты должен быть рутинной практикой антенатального наблюдения беременных и продолжаться в течение 3 мес. после родов

В клиническом протоколе подробно изложены основные лечебно-профилактические мероприятия и рекомендации по планированию беременности, необходимые женщинам с экстрагениральными заболеваниями (эндокринными, мочевой системы, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, анемией) и отягощенным гинекологическим анамнезом (СПКЯ, ВЗОМТ, эндометриозом, рубцом на матке после кесарева сечения, цервиковагинальными заболеваниями, с нарушениями менструального цикла, невынашиванием беременности, бесплодием) [3].

Мероприятия, противопоказанные в период прегравидарной подготовки

1. Избыточные назначения. Излишне глубокое обследование супружеских пар молодого возраста при отсутствии факторов риска, равно как и неоправданно широкий спектр медикаментозной профилактики и лечения, приравнивают к дефектам оказания медицинской помощи. Необходимость диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, проводимых в рамках прегравидарной подготовки, должна быть обоснована с позиций доказательной медицины.
2. Полипрагмазия.
3. Профилактическая санация влагалища

Таким образом, прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу. Прегравидарная подготовка должна стать необходимой составной частью медицинского наблюдения всех женщин репродуктивного возраста, такой же, как обследование их во время беременности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod. Health.*, 2014, 11(Suppl. 3): S1.
2. Berghella V. Preconceptional care: in book *Obstetric Evidence Based Guidelines*. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012: P1-11.
3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. [авт. разраб. В.Е. Радзинский и др.]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.
4. Радзинский В.Е., Пустотина О.А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 17.
5. De Franco EA, Seske LM, Greenberg JM et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 212(3): 386.e1–386.e9. [PMID: 25460837]

6. Chen I, Jhangri GS, Chandra S. Relationship between in-terpregnancy interval and congenital anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2014, 210(6): 564.e1–564.e8. [PMID: 24508646]
7. RCOG: Best practice in postpartum family planning. Best Practice Paper No1. 2015. 13 P. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/bpp1/>.
8. Love ER, Bhattacharya S, Smith NC et al. Effect of in-terpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: Retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BMJ*, 2010, 341: 3967.
9. CHOICE – итоги первой общеевропейской программы по контрацепции. URL: <http://www.epochtimes.ru/content/view/38373/7>.
10. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.
11. Ciancimino L, Laganà AS, Chiofalo B et al. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014, 290(6): 1109–1114.
12. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации МЗ РФ (протокол лечения). М., 2016. 72 с.
13. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. Think Nutrition First. *Intern J Gynecol Obstetr*, 2015, 131(4): 213–253.
14. Devakumar D, Fall CHD, Sachdev HS et al. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for long-term health benefits in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2016, 14: 90.
15. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP et al. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016, 12(5): 274–289. [PMID: 27032981]
16. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL et al. Centers for disease control and prevention: Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2013, 62(RR-04): 1–4.
17. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2015, 128: 80–82.
18. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А. и др. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 2: 72–77.
19. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y et al. Folic Acid Supplementaion and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*, 2011, 4(2): 52–59.
20. Федеральная служба государственной статистики (Росстат): Российский статистический ежегодник – 2015: Статистический сборник.
21. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochr Database Syst Rev*, 2015, CD007950.
22. Van Beynum IM et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J*, 2010, 31(4): 464–471.
23. Czeizel AE, Puho EH, Langmar Z et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148: 135–140.
24. Bukowski R, Malone FD, Porter FT et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*, 2009, 6: e1000061.
25. Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr*, 2009, 102: 777–785.
26. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2014, DOI: 10.1111/1471-0528.13202.
27. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment. A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 2010, 5: e12244.
28. Julvez J, Fortuny J, Mendez M, Torrent M, Ribas-Fito N, Sunyer J. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2009, 23: 199–206.
29. Roth C, Magnus P, Schjolberg S, Stoltenberg C, Suren P, McKeague IW et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA*, 2011, 306: 1566–1573.
30. Pietrzik K, Lamers Y, Brämwig S, Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women in childbearing age. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86: 1414–1419.
31. Brämwig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 µg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res*, 2009, 79: 61–70.
32. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1832–5.
33. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006, 28(8): 680.
34. Wilson RD et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2015, 37(6): 534–552.
35. Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Re*, 2007, 51(3): 267–292.
36. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1733–1744.
37. Linabery AM, Johnson KJ, Ross JA. Childhood cancer incidence trends in association with US folic acid fortification (1986–2008). *Pediatrics*, 2012, 129: 1125–1133.
38. Bekkers MB, Elstgeest LE, Scholtens S et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and childhood respiratory health and atopy: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J*, 2011.
39. Dunstan JA, West C, McCarthy S et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy*, 2011, 67(1): 50–57.
40. van der Zee B, de Wert G, Steegers EA et al. Ethical aspects of paternal preconception lifestyle modification. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(1): 11.
41. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines. 2nd Edition. Ed. by Berghella V. 2012. 462 P.
42. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
43. Стуков Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А. Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 240 с.
44. International Anemia Consultative Group. Report of the 2001 International Anemia Consultative Group Symposium. Why is iron important and what to do about it: a new perspective. Washington, DC, INACG Secretariat, 2002: 1–50.
45. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*, 2008, 138(12): 2534–6.
46. Bresgen N, Eckl PM. Oxidative Stress and the Homeodynamics of Iron Metabolism. *Biomolecules*, 2015, 5(2): 808–847.
47. Innis SM. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern. Child. Nutr.*, 2011, 7(Suppl. 2): 112–123.
48. Hansen S, Strøm M, Maslova E et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016.
49. Лебедево Е.Ю. Near miss: на грани материнских потерь. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2015. 184 с.

А.П. МОМОТ, д.м.н., профессор, М.Г. НИКОЛАЕВА, к.м.н.
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

ТРОМБОФИЛИИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКА

В обзоре освещаются вопросы эволюции учения о тромбофилии, представлен новый взгляд на факторы тромбогенного риска и состояние тромботической готовности, предшествующие и сопутствующие критической сосудистой ишемии. Представлены собственные результаты и результаты других авторов по применению низкомолекулярного гепарина 2-го поколения – бемипарина натрия для профилактики тромботических и гестационных осложнений в практике акушера-гинеколога.

Ключевые слова: система гемостаза, тромбофилия, факторы тромбогенного риска, состояние тромботической готовности, осложнения гестации, низкомолекулярные гепарины.

A.P. MOMOT, MD, Prof., M.G. NIKOLAEVA, PhD in medicine
Altay State Medical University, Barnaul

THROMBOPHILIAS IN OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGICAL PRACTICE, HEPARIN PREVENTION

The abstract highlights the evolution of the doctrine of thrombophilia, presents a new perspective on factors of thrombogenic risk and the thrombotic state of readiness preceding and accompanying the critical vascular ischemia. Their own results and results of other authors are provided on the use of generation 2 low molecular weight heparin - bemiparin sodium for prevention of thrombotic and gestational complications in the practice of obstetrician-gynecologist.

Keywords: hemostasis, thrombophilia, thrombogenic risk factors, thrombotic state of readiness, complications of pregnancy, low molecular weight heparins.

Тромбофилия в акушерской практике на протяжении последних двух десятилетий завоевала прочные позиции и ассоциируется не только с развитием венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), но и с целым спектром акушерских осложнений, включая так называемые большие акушерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes). Тем не менее полагаем, что этот серьезный диагноз в большинстве случаев является следствием гипердиагностики, способствующей необоснованной и нередко опасной полипрагмазии [1–3].

Цель данной публикации – привлечь внимание акушеров-гинекологов к новому взгляду на проблему тромбофилии и идеям, имеющим отношение к диагностике и лечению претромботических состояний, лежащих в основе не только ВТЭО, но и ряда видов акушерской патологии.

Впервые термин «тромбофилия» был введен в 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения (WHO) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) спустя 30 лет после появления сообщения О. Egeberg (1965) о наследственном дефиците антитромбина III. Под тромбофилией понималось состояние с необычной склонностью к тромбозам с дебютом в раннем возрасте у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а также несоответствие степени тяжести тромбоза известному причинному фактору и наличие рецидивов тромбоза. При этом акценты были сделаны на врожденные виды тромбофилии, связанные с глубоким наследственным дефицитом антитромбина III, мутацией фактора V Лейден,

мутацией протромбина (G20210A), снижением уровней протеинов С и S. Единственной приобретенной формой тромбофилии было признано носительство антифосфолипидных антител (АФА) при антифосфолипидном синдроме (АФС), ассоциированных с артериальными и венозными тромбозами, с синдромом потери плода.

Основоположником российской гематологии профессором З.С. Баркаганом (в публикациях 1996–2005 гг.) под тромбофилией предложено понимать не только приведенные выше причины, но и все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбозомболий, ишемий и инфарктов органов. Особое значение в предложенной этим автором классификации придавалось состояниям при обменных заболеваниях – диабете, ожирении, при аутоиммунных и инфекционно-иммунных заболеваниях – иммунных тромбоваскулитах, сепсисе и т. д., а также медикаментозным воздействиям [4].

В международной практике развитие учения о тромбофилии также происходило в сторону расширения списка состояний, включающих разнообразные нарушения в системе гемостаза, некоторые соматические виды патологии (миелопролиферативные синдромы, ночная пароксизмальная гемоглобинурия), а также ятрогенные вмешательства [5]. Интересно, что в этот список попали беременность и послеродовой период, а также синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

крови [6]. В результате наличие у человека врожденного или приобретенного фактора риска развития ВТЭО, вне зависимости от времени и периода его воздействия, отождествлялось с понятием «тромбофилия». В итоге понятие о тромбофилии оказалось крайне неоднозначным вследствие замены понятий «фактор тромбогенного риска» на «тромбофилия».

В России практикующие специалисты, в том числе и акушеры-гинекологи, в большинстве случаев ориентируются на распознавание тромбофилии по носительству протромбогенных аллелей, а также АФА или «волчаночного антикоагулянта» – после проведения соответствующего генетического, иммунологического или гемостазиологического обследования. В числе критериев тромбофилии, помимо общепризнанных (мутация фактора V Лейден и протромбина (20210A), дефицит антитромбина III, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром), зачастую рассматривается и носительство ряда полиморфизмов генов белков (генов-кандидатов), участвующих в реакциях системы гемостаза, – фибриногена, рецепторов тромбоцитов (GPIIa и др.) и ферментов, ответственных за метаболизм метионина.

Между тем современные представления о связи носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов с риском фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений довольно противоречивы. Данные ряда отчетов и метаанализов свидетельствуют о наличии такой связи [7–9]. Ассоциированная вероятность возникновения тромбоза и/или акушерских осложнений оценивается в диапазоне от 10 до 50%. Из этого следует, что примерно у 50–90% протромботических мутаций имеется лишь постоянный неуправляемый фактор риска, который не реализуется фенотипически. Тем не менее полагаем, что такая связь объективна и обоснована, но ее необходимо оценивать в контексте присутствия у индивида не какого-либо одного фактора риска, а их комбинаций, обуславливающих во всех случаях мультигенное происхождение тромбофилии.

Современные представления о связи носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов с риском фенотипической реализации в виде тромбоза и/или акушерских осложнений довольно противоречивы. Данные ряда отчетов и метаанализов свидетельствуют о наличии такой связи

Считаем также, что принятое деление этих факторов на наследственные (врожденные) и приобретенные является устаревшим, поскольку подавляющее большинство заболеваний и отклонений у человека может быть генетически детерминированным (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, аутоиммунные заболевания, ожирение, полиглобулия, гемоглобинопатии и др.) [10]. В основу классификации факторов тромбогенного риска, как мы отмечали ранее [3, 11], целесообразно положить *длительность* воздействия на организм чело-

века и *управляемость* как со стороны пациента, так и с помощью средств современной медицины с целью снижения вероятности формирования состояния тромботической готовности и последующего тромбоза.

К неуправляемым факторам риска относятся возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, не «0» группа крови, системные проявления ангиодисплазии и ряд других, которые не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно.

Систематический анализ риска ВТЭО после родов выявил, что этот показатель повышен в 21–84 раза по сравнению с исходным значением у небеременных женщин, причем абсолютный пик риска приходился на первые 3 недели после родов (421 на 100 000 человеко-лет; 22-кратное увеличение риска)

Сравнительно управляемые и временные факторы риска более многочисленны и могут быть обусловлены образом жизни (вредные привычки, гиподинамия, дистресс при психических и физических перегрузках), индивидуальными особенностями (беременность), болезнью или патологическим состоянием (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца) и ятрогенией (оперативное вмешательство, назначение некоторых медикаментов). Управляемость этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения как этиологии, так и патогенеза тромбообразования, но во всех случаях индивидуально. И если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, антикоагулянтная профилактика, назначение фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 12–15 мкмоль/л), снижение вязкости крови при полиглобулии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Фенотипически факторы тромбогенного риска способны проявить себя тромбозом или еще раньше субклинически признаками предтромбоза. В связи с этим представляется важным введение в общую практику понятия «состояние тромботической готовности» взамен понятию «гиперкоагуляция», объединяюще лабораторно выявляемую склонность к внутрисосудистому свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза: замедление кровотока по данным ультразвукового ангиосканирования, нарушение фетоплацентарного кровотока, сроков миграции плаценты и др., которые во времени предшествуют тромбозу и/или акушерским осложнениям, а также сопровождают последние [12].

Известно, что при физиологически протекающей беременности имеет место постепенно нарастающее уси-

Таблица 1. Оценка риска венозной тромбоэмболии

Ранее существующие факторы риска	Баллы
ВТЭО в анамнезе (кроме единичного случая, связанного с обширным хирургическим вмешательством)	4
ВТЭО в анамнезе, спровоцированная обширным хирургическим вмешательством	3
Тромбофилия высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, такие как рак, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет 1-го типа с нефропатией; серповидноклеточная анемия; текущее потребление наркотических веществ	3
Отягощенный семейный анамнез: неспровоцированная или связанная с эстрогенами ВТЭО у родственников первой линии родства	1
Тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)	1а
Возраст (> 35 лет)	1
Ожирение	1 или 2б
Паритет родов ≥ 3	1
Курение	1
Варикозное расширение вен	1
Акушерские факторы риска	
Презeklampсия в текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Многоплодная беременность	1
Кесарево сечение при родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Наложение средних или ротационных щипцов	1
Затяжные роды (> 24 часов)	1
Послеродовое кровотечение (> 1 л или переливание крови)	1
Преждевременные роды < 37+0 недель беременности	1
Мертворождение в текущей беременности	1
Транзиторные факторы риска	
Любое хирургическое вмешательство во время беременности или в послеродовой период, кроме немедленного восстановления целостности промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация	3
Гиперемезис	3
СГЯ (только первый триместр)	4
Текущая системная инфекция	1
Малоподвижность, обезвоживание	1

Примечания и сокращения: а) если тромбофилия низкого риска у женщины с ВТЭО в семейном анамнезе у родственников первой линии родства, послеродовая тромбопрофилактика должна быть продолжена в течение 6 недель; б) ИМТ ≥ 30 = 1; ИМТ ≥ 40 = 2; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников, ИМТ – индекс массы тела.

ление коагуляционных свойств крови, направленное в итоге на предупреждение фатального кровотечения в родах [13, 14]. Это иллюстрируется увеличением уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови (D-димера, фибрин-мономеров, комплекса «тромбин-антитромбин») на фоне снижения антикоагулянтного потенциала и подавления пристеночных сосудистых фибринолитических реакций. Тем не менее этот период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозами благодаря формированию уникального варианта гемостатического баланса [15, 16].

С другой стороны, вынашивание беременности и послеродовой период определены в качестве доказанных факторов риска развития ВТЭО с частотой в 4–50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами [17, 18]. Систематический анализ риска ВТЭО после родов выявил, что этот показатель повышен в 21–84 раза по сравнению с исходным значением у небеременных женщин [17], причем абсолютный пик риска приходился на первые 3 недели после родов (421 на 100 000 человеко-лет; 22-кратное увеличение риска) [18].

Таким образом, имеется ряд факторов (временных или постоянных), которые в ассоциации с беременностью с высокой степенью вероятности могут привести к сосудистой катастрофе. Иллюстрацией к этому положению может быть опубликованная шкала риска развития ВТЭО во время беременности (табл. 1), где, и на что можно обратить внимание, отсутствует внятное разделение факторов тромбогенного риска и тромбофилии [19].

В зависимости от суммы баллов в данном документе предопределяется и необходимость проведения тромбопрофилактики (табл. 2).

Отметим, что врожденные тромбофилии (высокого риска) в данной оценочной шкале выступают лишь как одни из потенциальных факторов тромбогенного риска. И это понятно, поскольку в соответствие с рядом исследований абсолютный риск развития ВТЭО, ассоциированных с беременностью и послеродовым периодом, а также лишь с врожденными тромбофилиями составляет (по отношению шансов) относительно небольшую величину – от 1,8 до 4,1 [20, 21] – при отсутствии сопутствующих, предрасполагающих к тромбозу факторов.

Таблица 2. Показания для осуществления тромбопрофилактики в связи с беременностью [19]

Сумма баллов или ситуация	Тромбопрофилактика
Итоговый балл ≥ 4, антенатально	проводится в первом триместре
Итоговый балл 3, антенатально	проводится с 28 недели беременности
Итоговый балл ≥ 2, постнатально	проводится как минимум 10 суток
Госпитализация, антенатально	проводится
Длительная госпитализация (≥ 3 суток) или повторная госпитализация в послеродовой период	проводится

Периферические сосуды – не единственное место приложения для реализации эффектов тромбофилии в виде внутрисосудистого тромбообразования во время течения беременности. У человека гемохориальный тип строения плаценты, то есть материнская кровь в интервиллезном пространстве, входит в прямой контакт с ворсинами трофобласта, содержащими эмбриональные капилляры [22].

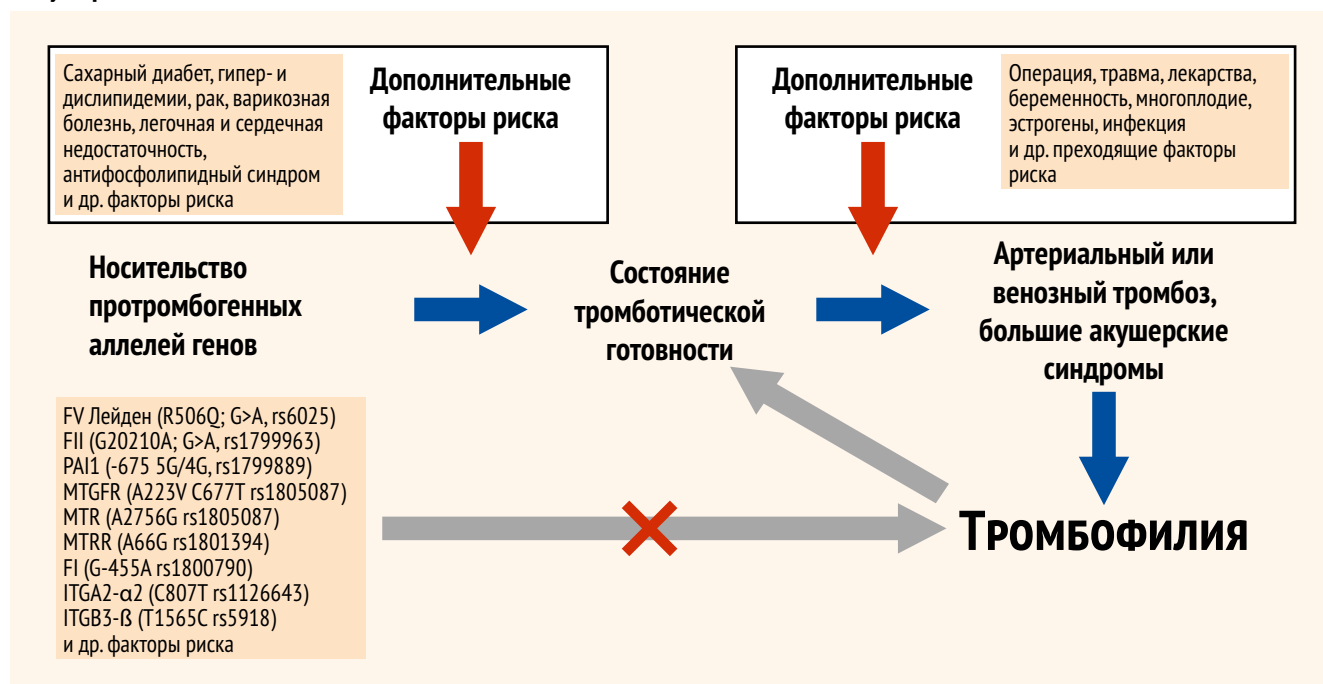
Согласно данным метаанализов (2007, 2014), направленных на изучение шансов развития осложнений беременности в зависимости от носительства «гена-кандидата» и его зиготности, риск развития гестационных осложнений определен как значимый для дефицита антитромбина III, протеина С или протеина S, носительства мутаций фактора V Лейден и гена протромбина как в гомо-, так и гетерозиготном варианте

Известно, что дисбаланс между процессами фибринообразования и фибринолиза может быть причиной дефекта имплантации и снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта, образования микротромбозов плацентарных сосудов, ограниченного ремоделированием и обструктивными поражениями миометриальных сегментов спиральных артерий, что ассоциируется с целым спектром акушерских осложнений, включая так называемые большие акушерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes) [23, 24]. Согласно данным метаанализов (2007, 2014), направленных на изучение шансов развития осложнений беременности в зависимости от носительства «гена-кандидата» и

его зиготности, риск развития гестационных осложнений определен как значимый для дефицита антитромбина III, протеина С или протеина S, носительства мутаций фактора V Лейден и гена протромбина как в гомо-, так и гетерозиготном варианте [26, 26]. Между тем, согласно российским протоколам и рекомендациям [27, 28], представленные протромбогенные аллели рассматриваются только как факторы риска развития ВТЭО, не отражая возможность развития акушерских осложнений. Действительно, наличие протромбогенного аллеля не всегда сопровождается отклонением в лабораторном и/или клиническом фенотипе. Например, мутация фактора V Лейден необязательно проявляется повышением резистентности к активированному протеину С (АПС-резистентностью), полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, – гипергомоцистеинемией, а редкая гомозигота гена PAI-1 – повышением активности PAI-1 и угнетением фибринолитических реакций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере – не поддается прогнозу. Очевидно и то, что реализация отмеченных генотипов (постоянные факторы) в фенотипические (лабораторные, а затем клинические) проявления зависит от дополнительных факторов риска, регистрируемых во время беременности, в том числе при коморбидных состояниях.

Учитывая изложенное выше, носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или акушерских осложнений не может быть отнесено к тромбофилии (рис. 1). Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вторичной медикаментозной профилактики [29].

Рисунок. Связь факторов тромбогенного риска, тромботической готовности и тромбофилии в генезе тромбозов и/или акушерских осложнений



Затрагивая вопросы диалога плодного яйца, эндометрия на этапе инвазии и первичной плацентации, нельзя не отметить тот факт, что процессы микротромбообразования в сосудах эндометрия способны служить причиной ранних презембриотических потерь и бесплодия. При этом одна из ведущих причин снижения имплантационных свойств эндометрия – локальный гипофибринолиз и/или повышенная генерация тромбина [30–32]. Полагаем, что обозначенные выше процессы являются одной из важных причин недостаточной эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих в себя экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). По данным международных отчетов, только 30–35% перенесенных эмбрионов успешно имплантируются для развития беременности и рождения здорового ребенка [33], у 30% супружеских пар отмечают повторные неудачи ЭКО [34, 35]. Увеличение тромбогенности крови при проведении процедуры ЭКО реализуется не только в виде тромбозов, но и ассоциируется с повторными неудачами программ и привычными имплантационными потерями [36, 37]. Особое значение может иметь проведение циклов гиперстимуляции у женщин – носительниц протромбогенных аллелей, наличие которых повышает риск развития венозных тромбозов на фоне эстроген-гестогеновой нагрузки в 30–50 раз [38, 39]. Тем не менее связь носительства ряда мутаций и полиморфизмов генов – участников системы гемостаза и АФС с повторными неудачами программ ВРТ и «привычными имплантационными потерями», по некоторым данным, представляется сомнительной [34, 40–42].

Носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или акушерских осложнений не может быть отнесено к тромбофилии. Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вторичной медикаментозной профилактики

Мы, как и наши коллеги [43, 44], считаем, что эти ассоциации существуют, но более перспективным подходом в этой области должен быть учет не столько наличия тех или иных постоянных и временных факторов тромбогенного риска, сколько мониторинг результатов «глобальных» методов исследования гемостаза, описывающих состояние тромбоцитической готовности, т. е. качественная оценка реализации лабораторного фенотипа [12].

В связи с этим полагаем, что тромбоз и/или акушерские осложнения на всех этапах реализации репродуктивной функции являются многофакторными заболеваниями, которые проявляются, когда женщина с идентифицированными постоянными факторами риска подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с особым на момент реализации репродуктивной функции физическим состоянием (беременность, комор-

бидные заболевания, прием лекарственных препаратов) или обусловленных внешней средой.

Важное место в профилактике ВТЭО в акушерской практике, в соответствии с российскими и международными рекомендациями [27, 45], занимают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Отсутствие трансплацентарного перехода, а соответственно, тератогенного и эмбриотоксического эффекта является определяющим фактором применения этой группы антикоагулянтов в акушерстве. Показано, что, наряду с профилактикой ВТЭО, НМГ снижают риск плацента-опосредованных осложнений беременности. Последнее подтверждено результатами метаанализа 13 рандомизированных клинических исследований с включением 848 беременных. По этим данным тяжелые плацента-опосредованные осложнения (преэклампсия, невынашивание на сроке более 20 недель, преждевременные роды, задержка развития плода) в группе применения НМГ развились у 18,7% беременных, в группе без НМГ – у 42,9% (RR 0,52; 95%CI 0,32–0,86; $p < 0,01$) [46].

Препаратами выбора в акушерской практике до настоящего времени остаются НМГ 1-го поколения (эноксапарин натрия, дальтепарин натрия и надропарин кальция). Вместе с тем клиническая эффективность, длительность действия после подкожного введения и высокий профиль безопасности НМГ 2-го поколения бемипарина натрия [47–49] послужили посылкой для анализа опыта отечественных и зарубежных авторов по применению бемипарина натрия в акушерско-гинекологической практике.

Отличительной особенностью бемипарина натрия от НМГ 1-го поколения является наименьшая молекулярная масса (ММ) (средняя ММ приблизительно 3600 Да), минимальный разброс ее распределения по цепям (около 50–75% молекул бемипарина натрия имеют ММ менее 6000 Да) и наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1). Период его полувыведения составляет 5–6 ч, что превышает эти показатели от предыдущего поколения НМГ.

Одна из первых опубликованных работ (2007 г.) по изучению эффективности и безопасности применения бемипарина натрия во время беременности принадлежит испанским ученым – родине производства этого препарата. В наблюдательном клиническом исследовании были изучены осложнения и исходы беременности у 57 женщин, получавших два НМГ – бемипарин натрия или тинзапарин натрия. Антикоагулянты применялись во время беременности в связи с имеющимися тромбофилиями, наличием акушерских или тромбоэмболических осложнений в анамнезе. Использование данных НМГ в профилактических и лечебных дозах (при наличии показаний) во всех случаях оказалось безопасным и улучшало течение беременности [50].

Оценка эффективности использования бемипарина натрия для профилактики привычного невынашивания, ассоциированного с АФС, проведена S. Alalaf [51]. В данном сравнительном исследовании приняла участие 141 женщина, которые были рандомизированы в группы терапии бемипарином натрия (подкожно по 2500 МЕ/сут; $n = 80$) или ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 100 мг/

сут ($n = 61$). Лечение проводилось с прегравидарного периода (при планировании беременности) и до 36 недели гестации. В итоге в группе бемипарина натрия частота рождения живого ребенка составила 86,25%, а в группе АСК – 72,13% ($p = 0,045$, 95% CI: 0,08–0,274). Масса тела новорожденных также была выше в группе женщин, получавших отмеченный НМГ. Осложнений со стороны матери и плода в группе бемипарина натрия не наблюдалось

Тромбоз и/или акушерские осложнения на всех этапах реализации репродуктивной функции являются многофакторными заболеваниями, которые проявляются, когда женщина с идентифицированными постоянными факторами риска подвергается воздействию дополнительных факторов риска

Далее, в Иордании проведено проспективное когортное исследование, включающее 273 пары с предыдущими неудачами имплантации в программах ВРТ. Пациенткам с тромбофилией в день переноса эмбриона назначался бемипарин натрия – подкожно по 2500 МЕ/сут, причем при положительном тесте на беременность прием бемипарина натрия продолжался в течение всего срока гестации. В итоге в группе пациенток, получавших бемипарин натрия, число случаев клинически подтвержденных беременностей было больше, чем в группе пациенток, не получавших НМГ: 50% против 35% соответственно ($p < 0,01$) [52]. Эффективность применения бемипарина натрия при плановой гиперстимуляции яичников в протоколах ЭКО подтверждена и в работе И.В. Лыдиной (2012). Пациенткам в день переноса эмбриона назначали бемипарин натрия в повышенной профилактической дозе (подкожно по 3500 МЕ/сут) на протяжении 10–14 сут. Применение бемипарина натрия привело не только к эффективному снижению эндогенного тромбинового потенциала в тесте генерации тромбина, но и к значительному (в 6,4 раза) увеличению числа случаев наступления беременности у тех женщин, где этот потенциал был избыточен [53].

В исследовании эффективности режима/длительности использования бемипарина натрия после операции кесарева сечения с целью профилактики ВТЭО, проведенном в Испании, приняли участие 646 женщин, которых рандомизировали в группы сравнения двух режимов использования препарата: 3500 МЕ подкожно однократно в сутки в течение 5 дней или в той же дозировке в течение 10 дней. Данный НМГ начинали вводить по крайней мере через 8 ч после оперативного родоразрешения. Группы были идентичны по факторам риска развития ВТЭО как до, так и после операции. Случаев материнской смерти или тромбоза глубоких вен в ходе исследования зафиксировано не было. Терапия бемипарином натрия в дозе 3 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней (на 2 дня меньше, чем в руководствах по клинической практике) обладала достаточным эффектом для профилактики ВТЭО. Различий в эффективности и переносимости двух режимов дози-

рования выявлено не было, что позволило авторам сделать заключение о достаточности 5-дневной профилактической терапии бемипарином натрия [54].

В 2016 г. сотрудниками Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) и Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского опубликованы результаты ретроспективного исследования, направленного на оценку эффективности применения бемипарина натрия и дипиридамола для профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадий ХБП [55]. В исследование были включены 66 женщин с ХБП, имевших в анамнезе желанные беременности. Выбранная группа женщин рассматривалась и как исследуемая, и как контрольная. Ретроспективно проанализированы исходы 117 анамнестических беременностей без использования НМГ и антиагрегантов (контрольная группа). Проспективно наблюдали за течением и исходом последующих 68 беременностей у тех же пациенток на фоне применения бемипарина и дипиридамола. По результатам наблюдения в исследуемой группе частота благоприятных исходов беременности была достоверно выше, чем таковая в группе сравнения, – 97,1 и 49,6% соответственно ($p < 0,001$). Никому из пациенток не потребовалась постоянная заместительная почечная терапия в течение 12 месяцев после родов. Установлено улучшение исходов беременности у всех женщин вне зависимости от стадии ХБП.

Интересные данные получены И.В. Лахно (2014 г.) при изучении уровня эрго- и трофотропных реакций плода на фоне использования бемипарина натрия у пациенток с преэклампсией (ПЭ). Обследовано 94 пациентки, 46 из которых дополнительно к гипотензивной терапии назначали НМГ подкожно по 2500 МЕ/сут. У всех обследованных изучали вариабельность сердечного ритма плода по данным неинвазивной электрокардиографии и фазовые портреты кровотока в вене пуповины. Применение бемипарина натрия у беременных с ПЭ позволило улучшить автономную нервную регуляцию гемодинамических процессов плода, что сопровождалось относительным восстановлением дыхательной синусовой аритмии, нивелированием гиперсимпатикотонии с оптимизацией состояния миокарда плода и пуповинной флегемодинамики [56].

Клиническая эффективность, длительность действия после подкожного введения и высокий профиль безопасности НМГ 2-го поколения бемипарина натрия послужили посылком для анализа опыта отечественных и зарубежных авторов по применению бемипарина натрия в акушерско-гинекологической практике

Наконец, в Ираке в 2015 г. проведено масштабное проспективное клиническое исследование, направленное на сравнение эффективности двух типов НМГ (бемипарин натрия и эноксапарин натрия), с целью снижения

частоты послеродовых ВТЭО. В исследование включено 7 020 женщин после вагинальных родов и после операции кесарево сечение. Все женщины имели факторы риска ВТЭО и были распределены на следующие, равные по численности ($n = 2.340$) группы: профилактика 3500 МЕ/день бемипарином натрия или 4000 МЕ/день эноксапарином натрия или без вмешательства (группа контроля). Частота возникновения ВТЭО оценивалась в течение 40 дней после родов. В итоге в группе женщин, получавших бемипарин, произошел один эпизод ВТЭО (0,042%); в группе женщин, получавших эноксапарин, – два (0,085%) и девять (0,384%) случаев тромбоза у женщин в контрольной группе ($p = 0,017$). Регрессионный анализ показал, что частота развития ВТЭО в послеродовом периоде у пациенток с идентифицированными факторами риска ниже в группе бемипарина ($OR = 0,106$; 95%CL:0,013–0,838) и эноксапарина ($OR = 0,226$; 95%CL:0,049–1,049) по сравнению с группой контроля. Однако использование бемипарина натрия оказалось, по мнению авторов, достоверно эффективнее при профилактике ВТЭО [57].

Применение бемипарина натрия у беременных с ПЭ позволило улучшить автономную нервную регуляцию гемодинамических процессов плода, что сопровождалось относительным восстановлением дыхательной синусовой аритмии, нивелированием гиперсимпатикотонии с оптимизацией состояния миокарда плода и пуповинной флэбогемодинамики

Имеющиеся клинические данные говорят о перспективности применения бемипарина натрия в акушерстве для профилактики тромбозов и осложнений гестации. Тем не менее видится необходимость проведения дополнительных сравнительных рандомизированных исследований по применению бемипарина натрия беременными женщинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзорной статье приводится позиция, основанная на многолетнем опыте оказания помощи женщинам с факторами тромбогенного риска и нереализованной

репродуктивной функцией. Предложенные подходы к пониманию проблемы тромбофилии можно изложить в следующих тезисах.

1. Большинство людей-носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии. Тем не менее наличие факторов тромбогенного риска часто приравнивается к тромбофилии, что приводит к гипердиагностике тромбофилии, особенно во время беременности, и ведет к необоснованной полипрагмазии. Очевидно, что тромбофилией могут быть обозначены лишь те состояния, которые проявили себя повторными тромбозами или большими акушерскими синдромами в индивидуальном анамнезе.
2. Между наличием факторов тромбогенного риска и клинической реализацией в виде тромбоза и/или акушерских осложнений выделяется состояние предтромбоза, часто описываемое как «гиперкоагуляционный синдром/состояние». Более оправданно использование альтернативного понятия «состояние тромбоцитической готовности», способного объединить в себе лабораторно выявляемую склонность к свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза. Именно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах тромбогенного риска и их сочетании с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой.
3. Необходимо дистанцироваться от гипердиагностики тромбофилии и использования такого заключения как фатального и неуправляемого при объяснении тяжелых сосудистых осложнений и смерти больных в медицинской практике. Пути выхода из этого положения существуют, и они кроются в понимании и единстве терминологии, касающейся сути процесса, и учете возможностей управления факторами тромбогенного риска.

Определение целесообразности проведения гепаринпрофилактики во время беременности – один из ключевых и спорных вопросов в современном акушерстве. Востребованность препарата НМГ 2-го поколения бемипарина натрия при этом пока ограничено в силу ряда причин, однако имеющийся клинический опыт его использования позволяет задуматься о его достоинствах и перспективах применения в акушерско-гинекологической практике. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс. 2011.
2. Ушколова Е.А., Ткачева О.Н., Чухарева Н.А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. *Акушерство и гинекология*, 2011, 2: 4-7.
3. Momot A, Taranenko I, Tsyvkina L, Semenova N, Molchanova I. The Risk Factors of Thrombogenic, Thrombophilia, and the Principle for Heparin Prophylaxis in Personalized Medicine. In: Özcan Başaran, Murat Biteker editors. *Anti-coagulation Therapy*. Croatia: InTech; 2016: 47-67.
4. Руководство по гематологии. 3-е изд. Под ред. Воробьева А.И., редактор. Т. 3. М.: ООО «Медико-технологическое предприятие Ньюдиамед», 2005.
5. Thrombophilia. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*, 2013, 32(2): 188-200.
6. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA. editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013: 205-239.
7. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 321-335.
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol*, 2006, 132(2): 171-196.
9. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ. et al. Is thrombophilia

- associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 469–478.
10. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*, 2016, 1: 33–40. DOI:10.21886/2219-8075-2016-1-33-40.
 11. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*, 2013, 2: 4–9.
 12. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И. и др. Современные методы распознавания состояния тромбофилотической готовности. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета. 2011.
 13. Hale SA, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM. Relationship between pre-pregnancy and early pregnancy uterine blood flow and resistance index. *Reprod Sci*, 2009, 16(11): 1091–1096.
 14. Waldfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth*, 2009, 103(1): 147–56.
 15. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*, 2012, 5: 22–29.
 16. Momot AP, Semenova NA, Belozherov DE, Trukhina DA, Kudina IY. The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery. *J Hematol Blood Transfus Disord*, 2016, 3: 005.
 17. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(3): 691–703.
 18. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*, 2012, 156(3): 366–373.
 19. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.
 20. Martinelli I, Battaglioli T, DeStefano V, Tormene D, Valdrè L, Grandone E, et al.; the GIT (Gruppo Italiano Trombofilia). The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 494–498.
 21. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 321–335.
 22. Urato AC, Norwitz ER. A guide towards pre-pregnancy management of defective implantation and placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(3): 367–387.
 23. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(3): 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
 24. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(8): 633–635.
 25. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6): 844S–886S. DOI 10.1378/chest.08-0761.
 26. Wang X, Bai T, Liu S et al. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100789. doi:10.1371/journal.pone.0100789. eCollection 2014.
 27. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 мая 2014 г. № 15-4/10/2-3792.
 28. Шмаков Р.Г., Киришченков П.А., Пырегов А.В., Виноградова М.А., Баев О.Р., Кан Н.Е. и др. Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Краткий протокол. *Акушерство и гинекология*, 2015, 4: 1–2.
 29. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2015, 1: 36–48.
 30. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цыпкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. *Проблемы репродукции*, 2012, 18(6): 47–55.
 31. Martinez-Zamora MA, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Civico S, Francisco Carmona F. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*, 2011, 26(3): 510–516.
 32. Westerlund E, Henriksson P, Wallén NH, Hovatta O, Rodriguez-Wallberg K, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res*, 2012, 130(4): 649–653.
 33. Focus on Reproduction. News letter of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2011 Jan. <http://www.eshre.eu>.
 34. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2011, 118(10): 2670–2678.
 35. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*, 2009, 24(6): 1267–1287.
 36. Момот А.П., Лыдина И.В., Зоренко В.Ю., Борисова О.Г., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция. *Гематология и трансфузиология*, 2013, 2: 18–22.
 37. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Benimereji Z, Al-Akash H. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*, 2008, 11(4): 246–253.
 38. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*, 2009, 102(2): 360–370.
 39. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess*, 2006, 10(11): 1–110.
 40. American Society of Reproductive Medicine. Birmingham. Alabama. Antiphospholipid Antibodies Do Not Affect IVF Success. *Fertil Steril*, 2008, 90: S172–173.
 41. Nelson SM. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? *Thromb Res*, 2011, 127(3): S93–95.
 42. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoglu MC, Gorkemli H, Balci O. et al. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 67(2): 109–112.
 43. Khizroeva D, Bitsadze V. Clinical value of thrombophilia diagnostics in women with repeated IVF failure. *J Thromb Res*, 2012, 130(1): S160.
 44. Zaynulina M, Mirashvili M. The prevalence of congenital and acquired thrombophilia and hyperhomocysteinemia in women with repeated in vitro fertilization failure. *J Thromb Res*, 2012, 130(1): S160.
 45. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. 2015.
 46. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E. et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*, 2014, 123(6): 822–828.
 47. Матюшкин А.И., Нуреев М.Б., Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю. Применение бемипарина в хирургии (обзор литературы). *Consilium Medicum. Хирургия*, 2013, 1: 5–8.
 48. Gonzalez JM. Use of bempiparin in pregnancy and puerperium. LAB. FCOS. ROVI S.A. *MEDICAL DPT*, 2012, 1270(2): 1–2.
 49. Kakkar VV. A decade of contribution to therapeutic progress: bempiparin in the management of venous thromboembolism. Foreword. *Drugs*, 2010, 70(2): 1–2.
 50. Santamaria A, Vila J, Marco A et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2): P-W-587.
 51. Alalaf S. Bempiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 641–647.
 52. Sharif KW, Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(3): 373–380.
 53. Лыдина И.В. Опыт использования бемипарина натрия для повышения результативности экстракорпорального оплодотворения. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2012, 52(4): 41–44.
 54. Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I, Garrigosa L, Caño A, Carretero P et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int*, 2011, 2011: 548327.
 55. Будыкина Т.С., Сидоркина М.И., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Эффективность применения бемипарина у беременных с хронической болезнью почек разных стадий. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 31: 4–11.
 56. Ляхо И.В. Состояние плода под влиянием антикоагулянтной терапии у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология*, 2014, 5: 27–32.
 57. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bempiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 72. doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии¹

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



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

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:**

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

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

О.Р. БАЕВ, д.м.н., профессор, О.Н. ВАСИЛЬЧЕНКО, к.м.н., А.О. КАРАПЕТАН, М.О. БАЕВА

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

СРАВНЕНИЕ ТОКОЛИЗА АТОЗИБАНОМ И ГЕКСОПРЕНАЛИНОМ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ ДО 32 И ПОСЛЕ 32 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов».

Цель исследования. Изучение эффективности токолитической терапии гексопреналином и атозибаном с учетом срока беременности. В исследование вошли 147 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 33 полных недель. В 73 наблюдениях проведен токолиз гексопреналином (из них 36 до 32 недель и 37 в 32 и более недель беременности) и в 74 – атозибаном (из них 39 до 32 недель и 35 в 32 и более недель беременности). До начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 часов, 7 суток, более 14 суток). Результаты. В зависимости от срока беременности у женщин, получавших лечение гексопреналином, удалось пролонгировать беременность на срок более 48 часов в 80,6 и 81,1% наблюдений, тогда как при лечении атозибаном в 94,9 и 100%. В доношенном сроке беременности роды произошли у 24,3% женщин после токолиза гексопреналином в сроке 32 недели и более и у 51,4% – атозибаном ($p < 0,05$). Токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность в среднем на 6–10 дней больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, атозибан показал себя более эффективным токолитиком, чем гексопреналин, при лечении угрожающих преждевременных родов как в 28–32, так и 32 и более недель беременности. Эффективность атозибана несколько повышалась от 28 до 33 недель.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, токолитик, атозибан, гексопреналин.

O.R. BAEV, MD, Prof., O.N. VASILCHENKO, PhD in medicine, A.O. KARAPETIAN, M.O. BAEVA

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation

COMPARISON OF LOCALIZA ATOSIBAN AND HEXOPRENALINE IN PREMATURE DELIVERY BEFORE 32 AND AFTER 32 WEEKS OF PREGNANCY

The aim of the study was to compare the efficacy of tocolytic agents - hexoprenaline and atosiban taking into account the gestational age. Patients and methods. The study included 147 pregnant women with threatening preterm labour between 28 to 33 weeks of gestation. Seventy-three pregnant received tocolysis by hexoprenaline (36 of them before 28 weeks of gestation and 37 – 32 weeks and more) and 74 – atosiban (39 of them before 28 weeks of gestation and 35–32 weeks and more). There were no differences in the clinical condition of pregnant women and features of preterm labour among groups before start of the tocolysis.

The degree of effectiveness is determined by the duration of the pregnancy prolongation (48 hours, 7 days, more than 14 days). Results. Depending on the gestational age women that received hexoprenaline tocolysis prolonged pregnancy for 48 hours in 80,6% and 81,1%, whereas in the treatment with atosiban in 94,9% and 100%.

Full-term gestation births occurred in 24,3% after hexoprenaline tocolysis at 32 weeks and more and in 51,4% with – atosiban ($p < 0,05$). On average, atosiban tocolysis allowed to prolong pregnancy by 6–10 days longer than hexoprenaline ($p < 0,05$). Conclusion: The results of study have shown that atosiban was more effective tocolytic than hexoprenaline in the treatment of threatening preterm labor in both 28-32 and 32 or more weeks of gestation. The efficacy of atosiban slightly increased with gestational age from 28 to 33 weeks.

Keywords: premature labor, tocolysis, atosiban, hexoprenaline.

Преждевременные роды осложняют течение 5–12% беременностей [1–3] и имеют тенденцию к росту в развитых странах [4]. Перинатальная смертность и неонатальная заболеваемость при преждевременных родах имеют обратно пропорциональную зависимость со сроком беременности [5].

В настоящее время основным методом, снижающим перинатальную заболеваемость и смертность, обусловленную недоношением беременности, является токолиз. Пролонгирование беременности с помощью

токолиза необходимо для достижения двух основных целей: профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденного и транспортировки беременной в стационар третьего уровня, где имеются необходимые условия для выхаживания недоношенного ребенка. Для эффективного решения этих целей требуется около 48 часов.

В научной литературе имеется достаточно большое количество сравнительных исследований, посвященных сравнению исходов токолитической терапии разными

препаратами. Вместе с тем данные об их эффективности и безопасности остаются противоречивыми [6].

Наиболее распространенным из токолитических препаратов является гексопреналин, который применяется в нашей стране уже около 40 лет. Основным механизмом реализации токолитического эффекта гексопреналина является активация бета-адренорецепторов. Однако в последние годы широкое распространение в мире получил токолитик атозибан, который является ингибитором окситоциновых рецепторов. Таким образом, можно предположить, что эффективность токолитиков этих групп будет зависеть от активности соответствующего рецепторного аппарата, который может быть по-разному представлен у женщин, а также зависеть от срока беременности. Следует учитывать, что наибольшее количество преждевременных родов наблюдается в сроке после 32 недель гестации. Кроме того, нельзя исключить и разные патофизиологические механизмы активации преждевременной родовой деятельности.

В связи с этим целью нашей работы явилось дальнейшее изучение эффективности токолитической терапии гексопреналином и атозибаном, в том числе с учетом срока беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 147 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 33 полных недель. Из них 75 женщин в сроке до 32 недель и 72 женщины – 32 и более недель беременности.

Критериями включения в исследование служили:

- Удовлетворительное состояние беременной и плода.
- Интактный плодный пузырь.
- Срок беременности 24–33 полные недели.
- Зарегистрированная сократительная деятельность матки (четыре и более схваток за 30 минут продолжительностью не менее 30–40 сек).
- Раскрытие шейки матки от 1 до 3 см и укорочение на 75% от исходной величины.
- Информированное согласие пациентки.

Критериями исключения в исследовании были:

- Тяжелые состояния беременной, требующие родоразрешения в экстренном порядке (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, эклампсия и др.).
- Дистресс плода.
- Врожденные пороки развития плода или плаценты.
- Антенатальная гибель плода.
- Хориоамнионит или другой острый инфекционный процесс.
- Повышенная чувствительность к гексопреналину или атозибану.

Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, критериев включения/исключения, оценки противопоказаний к применению препарата. В 73 наблюдениях проведен токолиз гексо-

преналином (из них 36 до 32 недель и 37 в 32 и более недель беременности) и в 74 – атозибаном (из них 39 до 32 недель и 35 в 32 и более недель беременности).

Схема токолиза гексопреналином:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 минуты) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза 10 мкг).

2-й этап – в течение 3 ч производили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза гексопреналина 18 мкг/ч).

3-й этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (4,5 мкг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза гексопреналина на весь курс составляла 270 мкг.

Схема токолиза атозибаном:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 минуты) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза 6,75 мг).

2-й этап – в течение 3 ч производили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза атозибана 18 мг/ч).

3-й этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза атозибана 6 мг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс составляла 330 мг.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 суток, более 14 суток).

При оценке эффективности токолитической терапии также учитывали субъективную оценку самочувствия пациенткой в течение первых 3 ч, через 24 и 48 ч лечения. Для этого использовали шкалу самооценки («самочувствие ухудшилось», «не изменилось», «незначительно улучшилось», «значительно улучшилось», «ничего не беспокоит»).

Для объективной оценки эффективности токолитической терапии использовали клиническую оценку тонуса матки при пальпации, определение частоты и длительности схваток, характер и частоту сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии, динамический контроль состояния шейки матки – через 2 ч и 48 ч от начала лечения с помощью ультразвуковой цервикометрии.

Проводили клиническую оценку новорожденных по общепринятым критериям.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью статистической программы SPSS Statistics v19.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов», одобренной Этическим комитетом ФГБУ НЦАГиП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравниваемые группы беременных не отличались по возрасту, частоте встречаемости экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая и клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин

	Гексопреналин	Атозибан	Гексопреналин	Атозибан
	До 32 нед. n = 36	До 32 нед. n = 39	32 и > нед. n = 37	32 и > нед. n = 35
Возраст	30,75 ± 3,20	30,67 ± 3,06	29,27 ± 3,65	29,46 ± 4,34
Экстрагенитальные заболевания:				
сердечно-сосудистой системы	12 (33,3%)	12 (30,8)	6 (16,2)	8 (22,9)
эндокринной системы	5 (13,9)	5 (12,8)	3 (8,1)	3 (8,6)
желудочно-кишечного тракта	5 (13,9)	5 (12,8)	8 (21,6)	4 (11,4)
мочевой системы	17 (47,2)	18 (46,2)	4 (10,8)	3 (8,6)
другие	6 (16,7)	5 (12,8)	-	-
Гинекологические заболевания	10 (52,8)	21 (53,9)*	16 (43,2)	19 (54,3)

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или абсолютное число (%).

*Достоверность различий $p < 0,05$ в группах одинаковых сроков.

Таблица 2. Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

	Гексопреналин	Атозибан	Гексопреналин	Атозибан
	До 32 нед. n = 36	До 32 нед. n = 39	32 и > нед. n = 37	32 и > нед. n = 35
Первородящие	29 (80,6)	31 (79,5)	34 (91,9)	32 (91,4)
Повторнородящие	7 (19,4)	8 (20,5)	3 (8,10)	3 (8,57)
Аборты в анамнезе	7 (19,4)	4 (10,3)	5 (13,51)*	-
Преждевременные роды в анамнезе	5 (13,9)	6 (15,4)	3 (8,10)	3 (8,6)
Выкидыши	14 (38,9)	12 (30,8)	3 (8,10)	4 (11,4)
ЭКО	12 (33,3)	10 (25,6)	7 (18,9)	3 (8,57)
Кесарево сечение в анамнезе	6 (16,7)	6 (15,4)	-	-

Данные представлены как абсолютное число (%).

*Достоверность различий $p < 0,05$ в группах одинаковых сроков.

Таблица 3. Особенности течения беременности

Угроза прерывания беременности	Гексопреналин	Атозибан	Гексопреналин	Атозибан
	До 32 нед. n = 36	До 32 нед. n = 39	32 и > нед. n = 37	32 и > нед. n = 35
1-й триместр	11 (30,6)	13 (33,3)	5 (13,5)	4 (11,4)
2-й триместр	2 (5,56)	2 (5,13)	6 (16,2)	6 (17,1)
1-й и 2-й триместр	6 (16,7)	10 (25,6)	1 (2,70)	1 (2,9)
ИЦН	9 (25,0)	10 (25,6)	9 (24,3)	10 (28,6)
Анемия	1 (2,8)	1 (2,6)	12 (32,4)	11 (31,4)
ЗРП	9 (25,0)	9 (23,1)	1 (2,70)	1 (2,9)
Многоводие	4 (11,1)	2 (5,1)	1 (2,70)	-

Данные представлены как абсолютное число (%).

Частота бесплодия в анамнезе не различалась, однако гинекологические заболевания (эндометриоз, миома матки, хронические воспалительные заболевания половых органов) чаще встречались у женщин, получавших токолиз атозибаном.

Во всех группах преобладали первородящие женщины (табл. 2). Не было различий в частоте выкидышей и преждевременных родов в анамнезе между группами, тогда как частота искусственных абортов по желанию была несколько выше среди женщин группы гексопреналина.

В каждом пятом наблюдении данная беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. В 15–16% в анамнезе у женщин была беременность, завершившаяся родоразрешением путем операции кесарева сечения.

13 женщин в группе лечения гексопреналином и 12 атозибаном имели многоплодную беременность, из них одна тройня в группе атозибана. Не было различий в частоте дихориальных (11 и 10) и монохориальных двоен (2 и 2). Подавляющее большинство многоплодных беременностей (12 и 12) поступили для лечения в сроке до 32 недель беременности.

Течение беременности на ранних сроках характеризовалось высокой частотой угрожающего прерывания беременности, по поводу чего они получали лечение в стационаре (табл. 3).

У женщин с угрожающими преждевременными родами с высокой частотой встречалась истмико-цервикальная недостаточность, по поводу чего был произведен серкляж в сроке 18–21 неделя беременности (по 9 и 10 женщин в каждой группе). Анемия беременных чаще встречалась после 32 недель беременности, тогда как плацентарная недостаточность, которая проявлялась задержкой роста плода, выявлялась раньше.

Срок беременности на момент госпитализации колебался от 28 до 32 недель и от 32 до 33 полных недель. У семи беременных с одноплодной беременностью сроком до 32 недель, которые получали токолиз гексопреналином, и у трех женщин, получавших лечение атозибаном, имело место тазовое предлежание плода ($p > 0,05$).

Таблица 4. Особенности состояния при поступлении и исходы беременности

	Гексопреналин	Атозибан	Гексопреналин	Атозибан
	До 32 нед. n = 36	До 32 нед. n = 39	32 и > нед. n = 37	32 и > нед. n = 35
Срок беременности при госпитализации, нед	30,0 ± 1,04	30,05 ± 1,02	32,54 ± 0,69	32,37 ± 0,49
Длина шейки матки (см)	2,34 ± 0,52	2,36 ± 0,56	2,42 ± 0,44	2,40 ± 0,46
Оценка по шкале Бишоп	5,47 ± 1,02	5,46 ± 0,99	5,16 ± 0,50	5,14 ± 0,49
Время эффекта субъективно, час	2,79 ± 0,89*	2,38 ± 0,75	2,39 ± 0,77*	1,86 ± 0,64
Время эффекта объективно, час	2,95 ± 0,21	2,56 ± 1,14	2,81 ± 0,84*	2,43 ± 0,70
Повторный курс токолиза	3 (8,33)	3 (7,69)	4 (10,8)	3 (8,57)
Кол-во дней пролонгирования беременности	23,39 ± 16,59	29,18 ± 14,55	16,89 ± 15,89*	27,80 ± 15,04
Срок родов, нед	33,61 ± 2,60	34,22 ± 2,27	34,97 ± 2,02	36,34 ± 2,05
Влагалищные роды	20 (55,56)	23 (58,9)	32 (86,5)	32 (94,3)
Кесарево сечение	16 (44,4)	16 (41,0)	5 (13,5)	2 (5,7)
Количество новорожденных	48	52	38	35
Новорожденные мужского пола	35 (72,9)	38 (73,1)	28 (73,7)	28 (80,0)
Новорожденные женского пола	13 (27,1)	14 (26,9)	10 (26,3)	7 (20,0)
Вес новорожденных	2184 ± 461,03	2353 ± 490,38	2353 ± 432,38*	2615 ± 511,58
Рост новорожденных	45,0 ± 3,10	46,0 ± 2,78	45,86 ± 2,50*	47,71 ± 2,08
Оценка по Апгар на 1 мин	7,14 ± 0,93*	7,54 ± 0,68	7,38 ± 0,79	7,66 ± 0,76
Оценка по Апгар на 5 мин	8,0 ± 0,83*	8,41 ± 0,68	8,43 ± 0,73	8,57 ± 0,78

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или абсолютное число (%).
*Достоверность различий $p < 0,05$ в группах одинаковых сроков.

После 32 недель тазовое предлежание встретилось только у 3 беременных в группе атозибана. При многоплодной беременности имело место разное сочетание предлежания плодов.

Длина шейки матки по данным эхографической цервикометрии на момент поступления в стационар колебалась от 7 до 28 мм ($p > 0,05$). Зрелость шейки матки по

модифицированной шкале Бишоп находилась в пределах от 4 до 9 баллов ($p > 0,05$). Таким образом, до начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

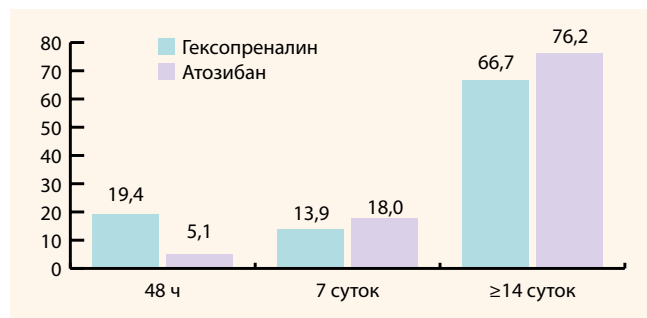
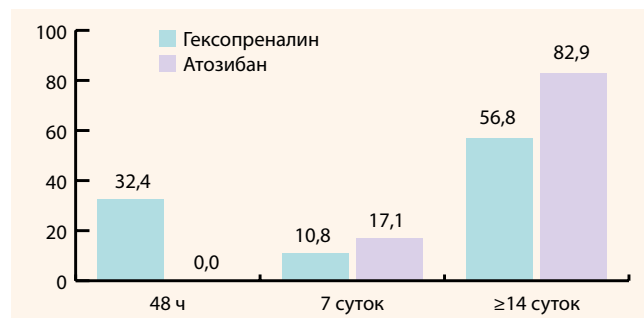
Всем беременным после установления диагноза *угрожающие преждевременные роды* была начата профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг и проведена токолитическая терапия в соответствии с вышеприведенной схемой.

Основные результаты проведенной терапии и исходы беременности представлены в *таблице 4*.

Как показали полученные результаты, время наступления эффекта от лечения, субъективно определяемого пациенткой и объективно по данным мониторингового контроля, при лечении атозибаном было короче, чем гексопреналином (*табл. 4*).

Несмотря на токолиз гексопреналином, у 4 женщин в сроке до 32 недель и 7 в сроке 32 и более недель беременности прогрессировали схватки и раскрытие шейки матки, что определило необходимость отмены токолиза, и у них произошли преждевременные роды в первые 24 ч от поступления. В группе атозибана только у 2 беременных в сроке до 32 недель беременности произошли роды в первые сутки от поступления ($p < 0,05$).

В зависимости от срока (до 32 недель и 32 и более) у женщин, получавших лечение гексопреналином, удалось пролонгировать беременность на срок более 48 ч в 80,6 и 81,1% наблюдений, тогда как при лечении атозибаном в 94,9 и 100% (*рис. 1 и 2*). В группе токолиза гексопреналином в сроке 32 недели и более беременность была пролонгирована на 14 дней и более в 56,8% наблю-

Рисунок 1. Распределение родов в группе до 32 недель беременности**Рисунок 2. Распределение родов в группе 32–34-й недели беременности**

дений, тогда как атозибаном – в 82,6% ($p < 0,05$). Количество родов, произошедших в доношенном сроке беременности, при токолизе атозибаном в сроке 32 недели и более было в 2 раза больше, чем гексопреналином (24,3 и 51,4%) ($p < 0,05$). Кроме того, при токолизе атозибаном продолжительность пролонгирования беременности была больше, достигая наиболее заметных различий при сравнении групп в сроке 32 недели и более, $16,89 \pm 15,89$ против $27,80 \pm 15,04$ дней (табл. 4).

Частота побочных эффектов при токолитической терапии гексопреналином была существенно выше, чем атозибаном, независимо от срока беременности. В 5 наблюдениях сочетание гипотензии и тахикардии одновременно с прогрессирующим ухудшением общего состояния (слабость, головокружение, тошнота, головная боль) потребовало значительного сокращения объемной скорости инфузии гексопреналина. Во всех этих наблюдениях роды произошли преждевременно. При токолизе атозибаном не потребовалось отклоняться от протокола лечения ни в одном наблюдении.

В обеих группах преобладал мужской пол плода ($p > 0,05$). Вес и рост детей, родившихся в группе токолитической терапии атозибаном в 32 недели беременности и более, были достоверно выше, чем в соответствующей группе токолиза гексопреналином. Средняя оценка по шкале Апгар была выше в группе до 32 недель с токолизом атозибаном ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о преждевременных родах свидетельствуют об их полиэтиологической природе. При этом время появления симптомов и эффективность проводимой терапии зависят от причины, степени тяжести нарушений, компенсаторных резервов [7].

В настоящее время препараты, применяемые для подавления преждевременных родов, имеют разные механизмы действия. В клинической практике применяют препараты, блокирующие окситоциновые рецепторы (атозибан) или кальциевые каналы (нифедипин), активирующие бета-адренорецепторы (гексопреналин), подавляющие синтез простагландинов (ингибиторы циклооксигеназы – индометацин). В то же время остается неизученным эффективность препаратов с учетом разнообразия этиологических и компенсаторных факторов.

Одним из главных механизмов, участвующих в развитии родов, является сократительная активность миометрия, которая модулируется окситоцином. Блокатор окситоциновых рецепторов атозибан, непосредственно прерывая патогенетическую цепочку развязывания родовой деятельности на уровне миометрия, показал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с гексопреналином [8, 9, 10]. Следует отметить, что концентрация окситоцина в крови матери, а также содержание окситоцина и его рецепторов в миометрии и плаценте относительно невысокие в начале беременности и возрастают к ее доношенному сроку [11].

С этих позиций представляет интерес сравнение эффективности токолитической терапии с учетом срока беременности, на котором появились симптомы преждевременных родов.

Как показали полученные нами результаты, атозибан был более эффективен, чем гексопреналин, как в группе со сроком беременности от 28 до 32 недель, так и 32 и более недель. В 95–100% наблюдений его применение позволило задержать роды не менее чем на 48 ч, необходимые для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома и перевода в стационар соответствующего уровня. При использовании гексопреналина значительно большее количество родов произошло до истечения 48 ч от начала терапии, что также могло быть обусловлено ограничениями терапии из-за выраженных побочных эффектов.

Эффективность атозибана также подтверждает более быстрый интервал достижения лечебного эффекта и более продолжительный период пролонгирования беременности.

В целом меньшее количество преждевременных родов при токолизе атозибаном сопровождалось более высокой оценкой по шкале Апгар у новорожденных, а также более высокой массой тела и ростом.

Таким образом, атозибан является более эффективным, чем гексопреналин, при токолитической терапии преждевременных родов как в 28–32, так 32 и более недель беременности. При этом более высокая эффективность атозибана в большем сроке беременности может быть обусловлена более зрелым миометрием с большим содержанием рецепторов к окситоцину, а также различиями этиологической структуры преждевременных родов на разных сроках беременности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J. Effectiveness and safety of atosiban vs. pulsatile administration of fenoterol in the treatment of preterm labour. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2009, 213(5): 201–6.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*, 2002, 360(9344): 1489–97.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L et al. WHO systematic review on maternal mortality and morbidity: the global burden of preterm birth. *Bull World Health Organ*, 2009.
4. de Heus R, Mulder E, Visser GH. Management of preterm labour: atosiban or nifedipine? *Int J Women Health*, 2010, 2: 137–42.
5. Roos C, Scheepers LH, Bloemenkamp KW et al. Assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labour (APOSTEL-II trial). *BMC Pregnancy Childbirth*, 2009, 9: 42.
6. Haas David M, Benjamin Tara, Sawyer Renata, Quinney Sara K. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 2014, 6: 343–349.
7. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 4–10.
8. Jorgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(5): 585–8.
9. Тетрашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии. *Акушерство и гинекология*, 2015, 9: 106–109.
10. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О., Тетрашвили Н.К., Ходжаева З.С. Сравнение токолиза гексопреналином и атозибаном. *Медицинский Совет*, 2017, 2: 57–61.
11. Kim Seung-Chul, Lee Jae-Eon, Kang Seong Soo, Yang Hoe-Saeng, Kim Sun Suk, An Beum-Soo The regulation of oxytocin and oxytocin receptor in human placenta according to gestational age. *J Mol Endocrinol*, 2017 Jul 10. pii: JME-16-0223. doi: 10.1530/JME-16-0223



АТОЗИБАН

ВОВРЕМЯ И БЕРЕЖНО

- ✓ Токолитик 1-ой линии селективного действия
- ✓ Наименьший риск отрицательного влияния на плод
- ✓ Включен в список ЖНВЛП и клинический протокол ведения преждевременных родов
- ✓ Рекомендован к применению во время медицинской эвакуации при преждевременных родах
- ✓ Обеспечивает значимый экономический эффект

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И ПРИ КОРМЛЕНИИ РЕБЕНКА

Питание – один из важных факторов, влияющих на состояние здоровья человека. Пища, в отличие от других факторов среды, поступая в организм, превращается из внешнего во внутренний, становясь структурой организма, энергией и строительным материалом для роста и развития.

Ухудшение качества питания в целом среди населения является неблагоприятным фактором для человека, особенно для женщин, которые готовятся к беременности, не говоря уже о тех, кто уже готов стать мамой и родить ребенка. В настоящее время в связи с быстрым развитием научно-технического прогресса произошли колоссальные изменения в технологиях производства и хранения продуктов. Появились новые продукты питания, способы их производства, которые не всегда являются экологически чистыми, сбалансированными по составу основных веществ и не всегда покрывают потребности в микроэлементах и витаминах. Продукты питания довольно часто загрязнены различными химическими веществами: нитратами, нитритами и массой других недопустимых ксенобиотиков (особенно консервантов, стабилизаторов и красителей, входящих в состав продуктов, наиболее распространенным из них является тартразин).

Ключевые слова: питание, рацион, беременность, кормящие, специализированные продукты питания.

V.V. ZUBKOV, MD, Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow
NUTRITIONAL CHARACTERISTICS OF A WOMAN DURING PREGNANCY AND FEEDING A CHILD

Nutrition is an important factor affecting human health. Food, unlike other factors of the environment, is becoming an internal organism instead of the external one, becoming a structure of the body, energy and construction material for growth and development. The deterioration in the quality of nutrition in general among the population is an unfavourable factor for the individual, especially for women who are preparing for pregnancy, not to mention those who are already ready to become a mother and to deliver a child. At present, the rapid advances in science and technology have brought about tremendous changes in the technologies for production and storage of products. New food products, their production methods emerged that are not always environmentally friendly, balanced in substances and do not necessarily cover the need in micronutrients and vitamins. Food is very often contaminated by various chemicals: Nitrates, nitrites and mass of other unacceptable xenobiotics (especially preservatives, stabilizers and dyes that make up the products, the most common of these is tartrazine).

Key words: Nutrition, diet, pregnancy, nursing, specialty food food products.

ВВЕДЕНИЕ

В период беременности активируются многие обменные процессы и неблагоприятные элементы, которые находятся в продуктах питания, влияют как на саму женщину, так и на плод и состояние здоровья будущего ребенка.

Количественная нерациональность (потребление слишком большого или слишком маленького количества калорий) и качественная (несбалансированность по необходимым элементам питания) приводит к осложнениям во время беременности и нарушению развития плода и новорожденного. Часто неблагоприятное питание может приводить к ожирению и развитию различных заболеваний. У беременных с ожирением при беременности имеется риск развития преэклампсии, фетальной макросомии, гестационного диабета и гипертензии [1]. Проявление недостаточности питания в той или иной форме (белковая,

энергетическая, витаминная, минеральная), по данным различных авторов, составляет от 18–56%. Наряду с этим, необходимо отметить, что у женщин со сниженным питанием наиболее часто имеет место ранняя хронизация и атипичное течение различных заболеваний внутренних органов во время беременности.

Анализ фактического питания беременных в настоящее время показал, что потребление витаминов и минеральных веществ не соответствует рекомендуемой норме потребления. Исследования последних лет, проводимые ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и учреждениями Минздрава России, свидетельствуют о дефиците витаминов среди беременных у значительной части обследованных. Дефицит витаминов группы В выявлен у 20–25% женщин, аскорбиновой кислоты – у 13–21%, каротина – у 40%. Недостаточность витаминов обнаруживается у женщин вне зависимости от сезона и места проживания [2–4].

ФАКТОРЫ РИСКОВ В РАЗВИТИИ ПЛОДА ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ ПИТАНИИ ЖЕНЩИНЫ

Во время беременности происходят физиологические перестройки в организме женщины и плода, правильное и сбалансированное питание способствует правильному внутриутробному развитию во время беременности. Развивающийся плод чрезвычайно нуждается в различных пищевых веществах, в соответствии с этим беременная женщина расходует их гораздо больше, чем до беременности. Часто недостаток белков, жиров, углеводов и другого может приводить к различной патологии у плода (табл. 1) [5].

Таблица 1. Влияние нарушений питания беременных женщин на развитие плода [6]

Нарушение питания	Нарушение развития плода
Дефицит белка и энергии	Внутриутробная гипотрофия. Задержка развития головного мозга
Дефицит ПНЖК; нарушение соотношения ω -6 и ω -3 ПНЖК	Нарушение развития нейросетчатки и головного мозга
Дефицит фолиевой кислоты (в особенности в сочетании с дефицитом витаминов С, В6, В12)	Дефекты развития нервной трубки: анэнцефалия, мозговая грыжа
Дефицит и избыток витамина А	Врожденные пороки развития: анэнцефалия, расщепление твердого неба
Дефицит йода	Врожденные пороки развития, кретинизм, запоры
Дефицит цинка	Врожденные пороки развития, в т.ч. дефекты развития нервной трубки

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Важную роль в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) и развитии органов зрения плода играют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Достаточное содержание в крови беременной ПНЖК снижает риск развития у ее ребенка заболеваний органов дыхания, в т.ч. бронхиальной астмы, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии [7–11]. Роль фолиевой кислоты в развитии плода сложно переоценить. Адекватное ее потребление как до, так и во время беременности снижает риск развития пороков нервной трубки плода [12, 13], предотвращает развитие синдрома Дауна, аутизма, шизофрении, аномалий мочевого пузыря. Для нормального развития мозга и щитовидной железы у плода необходим йод. Недостаток витамина D может спровоцировать рахит, преждевременные роды и рождение маловесных детей [11]. Для формирования костей и зубов ребенку необходим кальций, дефицит которого восполняется из организма матери. Это может привести к остеопорозу и поражению зубов у беременной и кормящей [14]. Недостаточность железа является одним из факторов развития анемии у грудных детей и их отставания в психомоторном и умственном развитии на первых годах жизни [2, 15, 16].

Закладка и развитие различных органов и систем плода происходят в определенной генетически обусловленной последовательности и в строго определенных временных интервалах. В формировании различных эмбриональных структур имеются критические периоды, т. н. спурты, т. е. периоды наиболее быстрого развития. Критическими они названы еще потому, что в

эти моменты наблюдается переход зародыша с одного типа обмена веществ, более простого, на другой, более совершенный и сложный. Подобная перестройка чревата нарушениями развития и даже гибелью плода. В эти периоды возрастает роль качественной и количественной полноценности питания.

Таким образом, беременность представляет собой особую ситуацию в жизни женщины, когда сбалансированное питание остро необходимо как для матери, так и для плода, что требует раннего выявления нарушения питания беременных и проведения дифференцированной коррекции на разных этапах течения беременности.

ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ

Правильное питание для беременной, а в последствии и кормящей женщины – актуальный и важный вопрос. Какой должен быть рацион? Какую пищу употреблять нельзя? Какая еда полезная и где взять все необходимые витамины и минералы, чтобы улучшить здоровье женщины, плода и ребенка после рождения? Питание будущей или кормящей мамы должно быть сбалансировано. Существует несколько правил, которые должна знать беременная и кормящая женщина:

1. Необходимо отказаться от ряда продуктов, которые нельзя употреблять во время беременности и кормления грудью, такие как алкоголь, очень жирное мясо и рыба, острые добавки, продукты, в которых содержится большой объем консервантов (тартразина).

Беременность представляет собой особую ситуацию в жизни женщины, когда сбалансированное питание остро необходимо как для матери, так и для плода, что требует раннего выявления нарушения питания беременных и проведения дифференцированной коррекции на разных этапах течения беременности

2. Женщине необходимо постоянно и правильно следить за своим весом (категорически нельзя голодать, использовать всевозможные диеты, так же как и переедать).

3. Стоит уделить особое внимание продуктам, в которых содержится фолиевая кислота, потому что ее недостаток может привести к развитию пороков ЦНС у ребенка.
4. Употреблять в пищу продукты с содержанием различных витаминов и микроэлементов.

Анализ фактического питания беременных в настоящее время показал, что потребление витаминов и минеральных веществ не соответствует рекомендуемой норме потребления

Основным источником энергии служат углеводы, которые, в свою очередь, подразделяются на простые и сложные. Источниками простых углеводов являются продукты с высоким гликемическим индексом: сахар, мед, фрукты, кондитерские изделия, выпечка. Простые углеводы легко усваиваются организмом, благодаря чему происходит быстрое повышение уровня сахара в крови, а следовательно, быстрое обеспечение организма необходимой энергией. Однако после быстрого подъема уровень сахара столь же быстро снижается, что вызывает чувство голода. Сложные углеводы усваиваются постепенно, благодаря чему организм получает достаточное количество энергии на протяжении нескольких часов. Основными продуктами, содержащими сложные углеводы, являются зерновые, бобовые, а также некоторые виды овощей (картофель, свекла, морковь и т.д.). Сбалансированный прием простых и сложных углеводов позволяет быстро поднять и длительное время обеспечивать организм достаточным количеством энергии, необходимой для правильной работы всех органов и систем в организме.

При определении принципов правильного питания для беременных и кормящих женщин необходимо руководствоваться двумя основными положениями: здоровым ростом и развитием плода, которые требуют весь комплекс важных микроэлементов, и обеспечением беременной или кормящей женщины всеми необходимыми пищевыми веществами с учетом всех изменений, которые происходят с ней во время беременности и после рождения ребенка. Необходимо, чтобы женщина чувствовала себя комфортно и энергично на всех этапах беременности и после родов.

Стоит учесть, что грудное молоко богато белками, жирами, углеводами и другими необходимыми пищевыми веществами, и женщине необходимо восполнять ресурсы своего организма, поскольку в первые месяцы лактации объем молока может достигать больших размеров, и это является большой нагрузкой для женского организма.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ

Лучшим выбором для обеспечения адекватного рациона питания беременных и кормящих женщин будет являть-

ся прием стандартной пищи, богатой всеми необходимыми веществами, но, к сожалению, не всегда в силу ряда причин возможно обеспечить полноценный рацион.

Учитывая необходимость дополнительного поступления в организм беременных белка, растительных волокон, витаминов и других макро- и микроэлементов, которые могли бы восполнять необходимое содержание большинства элементов, необходимо во время беременности и кормления, целесообразно рекомендовать женщинам дополнительное включение в рацион специализированных продуктов, содержащих эти компоненты. Такими продуктами являются каши, обогащенные фруктами [17].

Сами по себе каши полезны практически для всех, а для беременных и кормящих женщин в особенности, если только не имеется индивидуальная непереносимость. Каши обладают множеством полезных свойств:

1. Содержат растительный белок, клетчатку, которая способствует легкому прохождению пищи.
2. Нормализуют пищеварительную систему и помогают избавиться организм от шлаков и токсинов.
3. Насыщают организм энергией.

Для беременных женщин специалисты рекомендуют овсяную кашу, поскольку она богата фолиевой кислотой, железом, витамином В6. От тошноты, часто мучающей женщин на ранних сроках беременности, может спасти именно витамин В6. Овсяная каша способствует нормализации проблем со стулом, с которой сталкиваются некоторые беременные и кормящие женщины. Кроме того, овсяную кашу полезно употреблять тем, кто страдает от стрессов и перепадов настроения, поскольку этот продукт является антидепрессантом природного происхождения.

Лучшим выбором для обеспечения адекватного рациона питания беременных и кормящих женщин будет являться прием стандартной пищи, богатой всеми необходимыми веществами, но, к сожалению, не всегда в силу ряда причин возможно обеспечить полноценный рацион

Гречневая каша не уступает по своим полезным свойствам, в ней содержатся кальций, железо, фосфор, магний, калий и другие необходимые организму элементы. Она помогает повысить иммунитет, нормализовать обмен веществ, избавиться от диареи. Является отличной профилактикой от бессонницы. Специалисты рекомендуют гречневую кашу женщинам, страдающим от тошноты и рвоты. Эту кашу можно употреблять как с фруктами, так и с овощами, что помогает разнообразить рацион и при этом получить все необходимые полезные микроэлементы и витамины.

Часто по ряду причин беременная или кормящая женщина не имеет возможности постоянно заниматься приготовлением сложных блюд, создавая сбалансированный продукт, поэтому для достижения оптимального баланса необходимых в рационе углеводов, витаминов и минералов отлично подойдут каши, разработанные специально для беременных и кормящих женщин.

Одним из таких продуктов являются каши Mama & Bebi Premium. Каши Mama & Bebi Premium выпускаются в двух видах: овсяно-кукурузно-гречневая «Злаки с кусочками груши» и овсяно-гречневая «Злаки с кусочками абрикоса». Этот специализированный продукт для питания беременных и кормящих женщин, обогащенный пребиотиками, витаминами и минералами. Каши Mama & Bebi Premium прошли проверку в ИЛЦ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» по микробиологическим, молекулярно-генетическим и физико-химическим показателям. В ходе проверки было выявлено, что продукт полностью соответствует всем заявленным нормам и требованиям. В одной порции каши содержание всех необходимых минеральных веществ, витаминов, белков, жиров и углеводов будет составлять от 3% (натрий) до 88% (биотин) рекомендуемых уровней для беременных и кормящих женщин. Не содержит генетически модифицированные организмы и прочие недопустимые элементы [18, 19].

Каши Mama & Bebi Premium быстрорастворимые, что облегчает процесс приготовления и экономит время. Как источник белка в кашах используется цельное сухое коровье молоко, зерновые хлопья, мука; жира – молочный жир из цельного сухого коровьего молока; углеводов – фруктовое пюре. Фруктовый наполнитель с меньшим содержанием сахаров, в т. ч. сахарозы, входящий в состав каш, позволяет уменьшить количество вносимой сахарозы до 12,4 г на 100 г сухого продукта. Содержание инулина составляет до 2,1–2,2 г на 100 г сухого продукта. Каши обладают высокими вкусовыми достоинствами, они полезны и полностью подходят для употребления в пищу беременными и кормящими женщинами.

Таким образом, учитывая все потребности беременных и кормящих женщин в белках, жирах, углеводах и других полезных микроэлементах, состав каш Mama & Bebi Premium способствует поддержанию здорового питания и профилактике нарушений у женщин.

При определении принципов правильного питания для беременных и кормящих женщин необходимо руководствоваться двумя основными положениями: здоровым ростом и развитием плода и обеспечением беременной или кормящей женщины всеми необходимыми пищевыми веществами

Следует отметить, что каши Mama & Bebi Premium соответствуют техническим регламентам Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в т. ч. диетического питания и диетического профилактического питания» ТР ТС 027/2012.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПЕРЕНОСИМОСТИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

В 2017 г. Федеральным исследовательским центром питания, биотехнологии и безопасности пищи было проведено клиническое исследование по изучению переносимости специализированных продуктов питания для беременных женщин – инстантных молочных каш с фруктовыми добавками, обогащенных витаминами и минеральными веществами: каши овсяно-гречневой «Злаки с кусочками абрикоса» и каши овсяно-кукурузно-гречневой «Злаки с кусочками груши» (Mama & Bebi Premium) [2].

Анализ фактического питания женщин до начала исследования выявил несбалансированность рационов беременных по ряду компонентов. После приема исследуемых продуктов улучшилась обеспеченность рационов женщин железом, цинком, кальцием и фолатами

В исследование были включены 48 беременных от 20 до 35 лет (средний возраст 29,4 года) на разных сроках беременности (средний срок беременности 26,7 нед.). Беременность у большинства женщин протекала благоприятно.

Большинство наблюдаемых женщин принимали различные ВМК. По согласованию с акушерами ВМК были заменены на исследуемые продукты, которые женщины употребляли 1–2 раза в день в количестве 200 мл на прием в течение трех недель. Симптомов непереносимости продуктов не отмечено ни у одной женщины.

У 69,9% наблюдавшихся женщин на начало исследования и на протяжении всего периода наблюдения не отмечалось каких-либо гастроинтестинальных нарушений (изжоги, метеоризма, болей в животе). До начала приема каш у 14 (29,1%) женщин отмечались различные проявления гастроинтестинальных нарушений: у 8 (16,6%) женщин отмечалась изжога и у 6 (12,4%) имели место запоры. В период применения продуктов у 10 женщин отмечалась положительная динамика функциональных нарушений, в т. ч. у 6 женщин, жалующихся на запоры, стул стал регулярным и мягким. У остальных беременных стул не изменился (ежедневный, обычной консистенции).

Фактическое питание наблюдавшихся беременных до и после употребления исследуемых продуктов представлено в таблице 2.

Анализ фактического питания женщин до начала исследования выявил несбалансированность рационов беременных по ряду компонентов. Несмотря на достаточное количество белка и калорийность, выявлено избыточное потребление жиров и недостаточное потребление углеводов, железа, цинка, йода, кальция, магния, витаминов В1, С, фолатов, каротина. После приема исследуемых продуктов улучшилась обеспечен-

Таблица 2. Фактическое питание наблюдавшихся женщин [2]

	Энергетическая ценность, ккал		Белок, г		Жир, г		Углеводы, г		Желе- зо, мг		Медь, мг		Марганец, мг		Цинк, мг		Йод, мкг	
До назначения продукта																		
Ср. значение	2 283		96		107		234		19		1,7		3,6		13		97	
Ст. отклонения	355		21		22		51		3,5		0,3		1,4		3,4		111	
После назначения продуктов																		
Ср. значение	2 342		96		102		260		36,6		2		3,6		16		136	
Ст. отклонения	285		30		29		42		4,3		0,4		1,2		3,8		116	
Нормы физиологической потребности*																		
	2 550		96		85		348		38		1,1		4		20		220	
Минеральные вещества, мг																		
	Натрий		Калий		Кальций		Фосфор		Магний									
До назначения продукта																		
Ср. значение	656		2 808		869		993		265									
Ст. отклонения	244		706		404		369		90									
После назначения продуктов																		
Ср. значение	763		3 381		1 152		1 095		279									
Ст. отклонения	330		869		337		453		76									
Нормы физиологической потребности*																		
	1 300		2 500		1 300		1 000		450									
Витамины, мг																		
	B1	B2	PP	B6	C	B12, мкг	Фолат, мкг	A	β-каротин	E	D, мкг							
До назначения продукта																		
Ср. значение	1	2,1	18	1,8	33	14	169	2	3,1	24	0,8							
Ст. отклоне- ния	0	1	7	0,5	20	25	125	3,4	2,4	7	1,5							
После назначения продуктов																		
Ср. значение	1	2,3	16	2	42	13	569	2,5	4	31	1,3							
Ст. отклоне- ния	0,3	1,1	9	0,7	19	25	162	3,2	3,1	7	1,9							
Нормы физиологической потребности*																		
	1,7	2	22	2,3	100	3,5	600	1	5	17	12,5							

*Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / МР 2.3.1.2432-08/.

ность рационов женщин железом, цинком, кальцием и фолатами.

Проведенное исследование показало, что продукты обладают хорошими органолептическими качествами и хорошей переносимостью у беременных женщин. Каши Mama & Bebi Premium могут быть рекомендованы для включения в рацион питания беременным и кормящим женщинам.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПИТАНИЮ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ

В 2016 г. О.Л. Лукояновой и соавт. [11] было проведено исследование по изучению обеспеченности кормящих

женщин основными макро- и микронутриентами. В исследовании приняли участие 74 кормящие женщины, родившие доношенных детей. Возраст женщин составил: 51% от 20 до 30 лет, 45% от 30 до 40 лет. Были изучены фактическое питание и химический состав рационов. Анализ анамнестических данных показал, что в большинстве случаев беременность протекала неблагоприятно. 58% беременных страдали хроническими соматическими (гастрит, фарингит, пиелонефрит, бронхит, холецистит) и гинекологическими (аднексит, кольпит, фиброкистоз яичников, эрозия шейки матки, мастопатия) заболеваниями. У большей части женщин (66%) беременность протекала с угрозой прерывания и почти у половины (47%) – на фоне преэклампсии. Анемия регистрировалась у поло-

вины женщин во время беременности и в 9% случаев – во время лактации.

Более половины женщин (55%) принимали витаминно-минеральные комплексы (ВМК) и специализированные пищевые продукты, предназначенные для беременных и кормящих матерей, как во время беременности, так и во время лактации в дозировках, рекомендуемых производителем. Оперативное родоразрешение было применено у 1/3 матерей. У 65% женщин роды протекали без осложнений, у остальных наблюдалась различная патология: быстрые или стремительные роды (38%), слабость родовой деятельности (31%), длительный безводный промежуток (23%), преждевременная частичная отслойка плаценты (15%), патология пуповины (12%), тазовое предлежание плода (19%).

кормящих матерей, а также малое потребление женщинами ржаного хлеба при достаточном потреблении круп и макаронных изделий.

Анализ химического состава рационов кормящих женщин выявил, что они были в среднем на 20% дефицитными по содержанию белка и жира. Энергетическая ценность рационов также не достигала рекомендуемых величин [21], что было обусловлено сниженным потреблением белков, жиров и углеводов, не превышавшим 79, 84 и 70% соответственно от рекомендуемых норм потребления (рис. 1).

Анализ химического состава рационов женщин в зависимости от приема ВМК показал, что в 66 (89%) случаях потребление витаминов и минеральных веществ с пищей не достигало рекомендуемых значений, в то

Таблица 3. Среднесуточное потребление пищевых продуктов кормящими матерями

Наименование продукта	Потребление, г/сут	РНП, г/сут [20]	РНП, %
Хлеб ржаной	38,2 ± 11,8	100	38,2 ± 11,8
Хлеб пшеничный	125 ± 24,1	150	83,3 ± 12,4
Крупа, макароны	62,1 ± 12,3	70	88,7 ± 14,7
Овощи, зелень	294,6 ± 40,3	400	73,5 ± 10,2
Картофель	164,3 ± 25,5	200	82,2 ± 9,3
Фрукты, соки	189,2 ± 56,2	300	63,1 ± 16,3
Сухофрукты	16,3 ± 3,8	18	90,5 ± 14,9
Мясо, птица	134 ± 32,7	165	81,2 ± 15,2
Рыба	32,8 ± 9,5	70	46,8 ± 10,2
Творог, сметана	64,2 ± 8,2	65	98,7 ± 11,3
Сыр	23,4 ± 3,2	15	156 ± 20,2
Молоко, кисломолочные продукты	530 ± 110,5	600	88,3 ± 23,4
Масло животное	19,4 ± 7,8	25	77,6 ± 21,3
Масло растительное	10,8 ± 3,9	15	72 ± 16,8
Яйцо	20,3 ± 7,5	23	88,3 ± 22,6
Сахар	34,5 ± 9,3	60	57,5 ± 17,6
Кондитерские изделия	25,4 ± 10,3	20	127 ± 48,9

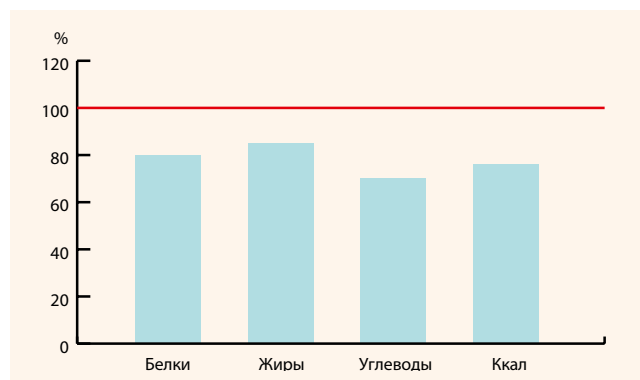
РНП – рекомендуемые нормы потребления.

Изучение рационов кормящих матерей с расчетом суточного потребления основных пищевых ингредиентов (белки, жиры, углеводы), макро-/микронутриентов (натрия, калия, кальция, магния, фосфора, железа, витамина А, тиамина, рибофлавина, аскорбиновой кислоты, никотиновой кислоты) и энергетической ценности осуществляли посредством опроса в течение двух недель.

Полученные результаты анализировали с помощью программ и базы данных лаборатории по изучению структуры питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва). В таблице 3 представлен анализ фактического питания обследованных кормящих женщин в сравнении с рекомендуемыми нормами потребления.

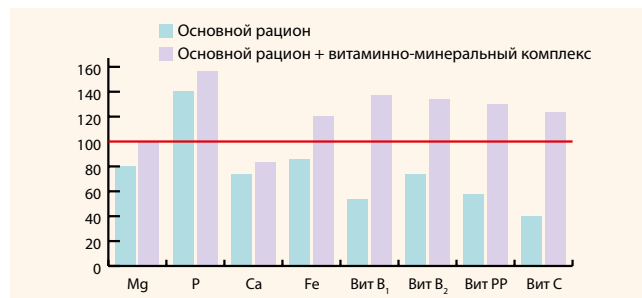
Таким образом, обращает на себя внимание низкое содержание в рационах овощей, фруктов, рыбы по сравнению с рекомендуемыми нормами потребления для

Рисунок 1. Химический состав и энергетическая ценность суточного рациона кормящих женщин (в % от рекомендуемой нормы потребления) [11]



время как дополнительный прием ВМК позволил полностью обеспечить кормящих женщин необходимыми микронутриентами (рис. 2).

Рисунок 2. Удовлетворение потребностей кормящих женщин в витаминах и минеральных веществах на фоне приема ВМК (% от рекомендуемой нормы потребления) [11]



Таким образом, исследование О.Л. Лукояновой и соавт. [11] показало, что в большинстве случаев рационы кормящих матерей без дополнительного потребления ВМК не обеспечивают их потребность в витаминах и минеральных веществах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы рационального питания беременных и кормящих женщин в современном мире занимают свою нишу в перечне вопросов общего здоровья населения. Недостаточное и несбалансированное питание вызывает ряд отклонений в развитии плода, родившегося ребенка, а также матери. Избежать пороков и слабого здоровья возможно посредством употребления ВМК и специализированных продуктов для питания беременных и кормящих женщин.



ЛИТЕРАТУРА

- Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. Беременность и ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 4. 2009. С. 9–13.
- Отчет о научно-исследовательской работе по договору №2-д от 30.01.2017 года. Изучение переносимости специализированных продуктов питания для беременных женщин – инстантных молочных каш с фруктовыми добавками, обогащенных витаминами и минеральными веществами. Москва, 2017. 23 с.
- Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. *Вопросы питания*. 2015. 84. 3. С. 48–54.
- Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015. 3. С. 73–96.
- Мурашко А.В., Аль-Сейкал Т.С. Основы здорового питания беременной женщины. *Гинекология*, 2003;5(3): 117–21.
- Отчет о научно-исследовательской работе по теме: «Разработка медико-биологических рекомендаций по созданию специализированных продуктов – каш для беременных женщин и кормящих матерей». Договор №3-д от 28.03.2016 года. Москва. 2016. 20 с.
- Jack BW, Atrash H, Coonrod DV, et al. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199 (6 Suppl 2): S266–279. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.067.
- Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev*. 2007; 83(12):761–766. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004.
- Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008; 79 (3–5): 101–108. doi: 10.1016/j.plefa.2008.09.016.
- Hansen S, Strom M, Maslova E, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 (in press). doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.042.
- Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батулин А.К., Старовойтов М.Л., Лебедева У.М. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. *Вопросы современной педиатрии*. 2016, 15 (6). С. 33–37.
- Белоусова Е.О. Назначение витаминов во время беременности. *Лечебное дело*. 3. 2010. С. 19–28.
- Коханова Д.А., Дубова Е.А., Кувакова А.Р. Применение препаратов фолиевой кислоты для предотвращения дефектов развития нервной трубки плода. *Новая наука: опыт, традиции, инновации*. 1–3 (123). 2017. С. 57–60.
- Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности. *Гинекология*. 2004. 6. 5. С. 268–270.
- Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М. и др. Лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: основные принципы и наиболее частые ошибки. *Педиатрия*. 2015. 94. 5. С. 114–35.
- Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц. (Медицинская технология). Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова». М., 2010. 28 с.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1. 2432–08. Москва, 2009.
- Экспертное заключение на специализированный продукт для питания беременных женщин и кормящих матерей, каша (овсяно-кукурузно-гречневая) сухая молочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами «Злаки с кусочками груши» «Mama&Bebi Premium». №10-2 ФЦ/3336. 2016.
- Экспертное заключение на специализированный продукт для питания беременных женщин и кормящих матерей, каша (овсяно-гречневая) сухая молочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами «Злаки с кусочками абрикоса» «Mama&Bebi Premium». №10-2 ФЦ/3337. 2016.
- Письмо Минздрава России от 15.05.2006 № 15-3/691-04 «О рекомендуемых наборах продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет».
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. 39 с.



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ
НА МНОГОЗЕРНОВОЙ ОСНОВЕ
С МОЛОКОМ И КУСОЧКАМИ ФРУКТОВ,
ОБОГАЩЕННЫЕ ПРЕБИОТИКАМИ,
ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ
ВЕЩЕСТВАМИ.

НОВИНКА!



ПРОДУКТ РАЗРАБОТАН
СОВМЕСТНО С ФГБУН
«ФИЦ ПИТАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИИ»



На правах рекламы

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей плода в основных пищевых веществах и энергии, для его адекватного роста и развития.
- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей беременной женщины в основных пищевых веществах и энергии, необходимых для сохранения ее здоровья и работоспособности.
- ✓ Оптимизация микрофлоры кишечника и функционального состояния желудочно-кишечного тракта с помощью натуральных пребиотиков.
- ✓ Обеспечение комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности женщины на всех этапах беременности.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ



- ✓ Удовлетворение всех физиологических потребностей матери в энергии и основных пищевых веществах.
- ✓ Дополнительное снабжение энергией и пищевыми веществами, необходимое для продукции достаточного количества молока с высокой пищевой ценностью.
- ✓ Гигиеническая безопасность рационов питания матерей.

www.bebi.ru

*Bebi – зарегистрированная торговая марка компании DROGA KOLINSKA, Živilska industrija, d.d. с 06.06.1959г.



ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Тромбоэмболия легочной артерии представляет собой внезапную остановку кровотока в ветви легочной артерии вследствие закупорки ее тромбом или эмболом, является составной частью синдрома тромбоза системы верхней и нижней полых вен. В настоящее время эти заболевания принято рассматривать как компоненты единого патологического процесса – венозного тромбоэмболизма.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоэмболизм, беременность.

S.V. AKINSHINA, PhD in medicine, V.O. BITSADZE, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

PULMONARY ARTERY EMBOLISM IN OBSTETRIC PRACTICES

The embolism of the pulmonary artery is a sudden stoppage of blood flow in the pulmonary artery branch due to a clot or embolus, which is part of the thrombosis syndrome of the upper and lower vena cava. These diseases are now treated as components of a single pathological venous thromboembolism.

Keywords: Pulmonary artery embolism, venous thromboembolism, pregnancy.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из наиболее распространенных осложнений многих заболеваний послеоперационного и послеродового периодов, неблагоприятно влияющих на их течение и исход. ТЭЛА становится третьей по частоте причиной смерти в высокоразвитых странах, уступая только инфарктам, инсультам и злокачественным новообразованиям [1]. Несмотря на прогресс медицинской науки и высокий интерес к проблеме тромботических осложнений, в течение последних 40 лет заболеваемость венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) не имеет тенденций к снижению. Заболеваемость ВТЭ составляет 200 на 100 000; 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА, то есть 1 человек из 1 000 живущих на Земле [1, 2]. В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагических осложнений, гестозов и сепсиса, ТЭЛА на сегодняшний день является ведущей причиной материнской смертности [3]. В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности в 90-е гг. занимала 6–7-е место, при этом частота ТЭЛА и ее доля в структуре материнской смертности не имеет тенденции к снижению [4].

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями его своевременной диагностики. По данным патолого-анатомических исследований, в 50–80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а правильный диагноз ТЭЛА имеет место при жизни лишь в трети случаев [5]. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет 40% и более, при массивной тромбоэмболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется от 2 до 8%. Таким образом, своевременное начало антикоагулянтной тера-

пии позволяет в 4–6 раз снизить летальность при тромбоэмболических осложнениях [6].

Венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода [7]. Таким образом, тромбоэмболические осложнения создают реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и определяют рост материнской и перинатальной смертности.

Повышенное внимание к проблеме тромбоэмболических осложнений во время беременности связано еще и с их тяжелыми отдаленными последствиями (прежде всего, посттромбофлебитическим синдромом и хронической легочной гипертензией). У 85% женщин после перенесенного во время беременности тромбоза глубоких вен (ТГВ) развивается хотя бы один признак посттромбофлебитического синдрома, а у 4% формируются трофические язвы [8]. Кроме того, посттромбофлебитический синдром намного чаще развивается, если тромбозы проявились во время беременности (в 80% случаев) по сравнению с общей популяцией (в 30–40% случаев) [9].

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных факторов развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) были выявлены и изучены целый ряд факторов, предрасполагающих к тромбозу, однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной (так называемые «идиопатические» тромбозы) [10].

Тромбоэмболия нередко развивается внезапно, без каких-либо предшествующих факторов риска. При массивной ТЭЛА часто не бывает времени, чтобы установить диагноз и начать адекватное лечение. Таким образом, тромбоэмболические осложнения традиционно относят к непредотвратимым причинам материнской смертности.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

Физиологической беременности практически присуща триада Вирхова, предрасполагающая при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболий. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC) и снижения уровня протеина S на 40% [11]. Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2), а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии PAI-1 на эндотелии. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (TAFI). Другим фактором, способствующим формированию протромботического потенциала, является венозный стаз, который начинает формироваться в конце первого триместра беременности. К 25–29-й неделе скорость венозного кровотока уменьшается на 50%, наибольшей степени венозный стаз достигает при сроке беременности 36 недель; исходная скорость кровотока восстанавливается через 6 недель после родоразрешения. При беременности венозное давление в среднем повышается на 10 мм рт. ст., чему способствует нарушение венозного оттока под давлением беременной матки и увеличение кровотока по маточной вене и внутренним подвздошным венам. Вследствие изменения гормонального фона при беременности в условиях избытка гестагенов происходит уменьшение тонуса вен, что также способствует развитию стаза. Кроме того, как при оперативных родах, так и при естественном родоразрешении происходит повреждение тазовых вен. С одной стороны, эволюционное значение физиологической гиперкоагуляции состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях оно может способствовать развитию тромботических осложнений.

Частота тромбоэмболических осложнений во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5–6 раз больше, чем в общей популяции [12, 13]. Вероятно, истинная частота тромбоэмболических осложнений, связанных с беременностью, еще больше, так как ТГВ в 38% случаев, а ТЭЛА – в 22% случаев развивается уже после выписки пациентки из акушерского стационара [14]. На сегодня считается, что ТГВ примерно с одинаковой частотой развиваются во время беременности и в послеродовом периоде, тогда как ТЭЛА наиболее часто наблюдается после родоразрешения. Следует отметить, что по сравнению с беременностью в послеродовом периоде ежедневный риск тромбоэмболических осложнений возрастает в 20–30 раз [14].

В настоящее время все большее распространение приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий. Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов (ОК) и препаратов

менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников. У женщин, включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), имеет место объективно более высокий риск ВТЭ. Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром (АФС) [15].

Помимо этого, существует еще целый ряд приобретенных факторов риска развития венозных тромбозов во время беременности: оперативное родоразрешение (особенно экстренное), возраст старше 35 лет, состояния, сопровождающиеся ДВС-синдромом (гестоз, септические осложнения, тяжелая экстрагенитальная патология) (табл. 1) [12]. Особенно высокий риск тромбоэмболических осложнений при беременности характерен для женщин с тромбозами в анамнезе. По ретроспективным данным, частота рецидивов ВТЭ в последующую беременность достигает 15% [16], что может свидетельствовать о важной роли генетических факторов в развитии тромбоэмболических осложнений.

Таблица 1. Приобретенные факторы риска тромбоза во время беременности

- Оперативное вмешательство (кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов)
- Осложнения беременности, сопровождающиеся ДВС-синдромом:
 - а) ревматические пороки сердца; застойная сердечная недостаточность; искусственные клапаны сердца
 - б) заболевания почек (приобретенный дефицит антитромбина III вследствие неселективной протеинурии при нефротическом синдроме), артериальная гипертензия
 - в) гестоз
 - г) акушерские кровотечения
 - д) гнойно-септические заболевания
 - е) инфекционные и воспалительные заболевания (воспалительные заболевания ЖКТ, мочевого пузыря, инфекции)
- Возраст >35 лет
- Многоплодие
- Ожирение (ИМТ >29 кг/м² до беременности)
- Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе
- Варикозное расширение вен
- Иммобилизация (например, при длительном токолизе, параличах, авиоперелете)
- Дегидратация (рвота беременных)
- Синдром гиперстимуляции яичников
- Травма таза
- Злокачественные новообразования

ИМТ – индекс массы тела.

Однако, несмотря на столь тщательное изучение факторов риска ВТЭ, причина развития этого осложнения остается не известной приблизительно в половине случаев (т.е. наблюдаются так называемые идиопатические тромбозы) [13]. В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний в развитии как тромбоэмболических, так и акушерских осложнений.

Под тромбофилией понимают наследственные или приобретенные (АФС) anomalies в системе гемостаза, предполагающие к развитию тромбозов.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода (ЗВУРП), внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелые формы гестоза [7, 15, 17, 18]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

АФС является одним из наиболее важных факторов риска тромбозомических осложнений во время беременности. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями (табл. 2) [19]. Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС [20]. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции и достигает 70% [21].

Патогенетическими механизмами развития тромбозов при АФС являются: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушение секреции простациклина, нарушение контактной активации фибринолиза, ингибция тканевого активатора плазминогена (t-PA), тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC.

Таблица 2. Современные критерии антифосфолипидного синдрома [19]

- Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)*
- Акушерские осложнения:
 - Гибель морфологически нормального плода при сроке беременности > 10 недель
 - Преждевременные роды (< 34 недель беременности)
 - Тяжелые формы гестоза
 - Плацентарная недостаточность
 - 3 и > выкидыша при сроке беременности до 10 недель (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)
- Лабораторные критерии:
 - Волчаночный антикоагулянт
 - Антитела к кардиолипину
 - Антитела к b2-гликопротеину I

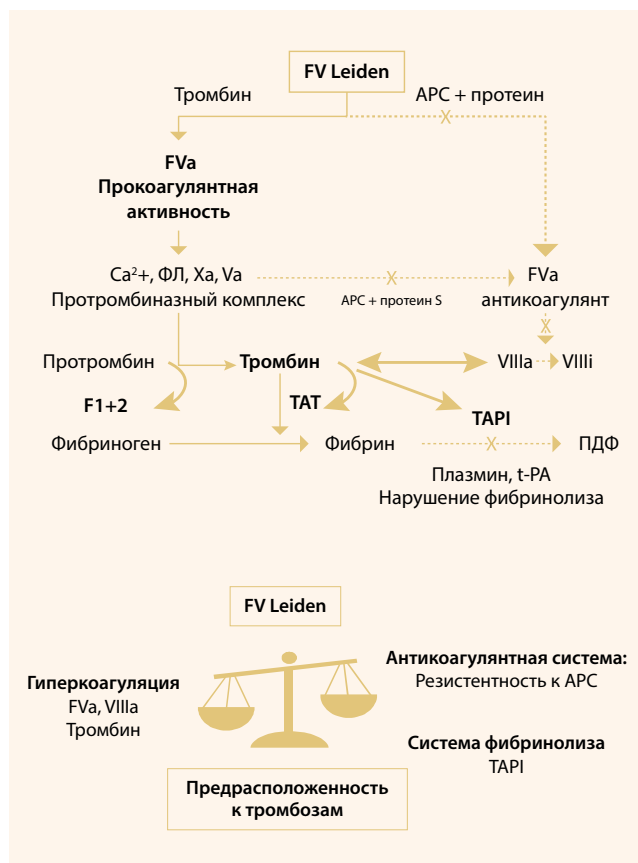
(1 и более)

Двукратное исследование с интервалом в 12 недель

* Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия.

При ряде тромботических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии + АФС) [22]. В различных исследованиях показана взаимосвязь между развитием ВТЭ во время беременности и наличием таких мутаций, как FV Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация MTHFR C677C, дефектов антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина III, протеинов C и S) [23-26].

Рисунок 1. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden



Резистентность к APC встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [27]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становится нечувствительным к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза (рис. 1). Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HR11-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию АФА и, что немаловажно, может сопровождать физиологическое течение беременности (табл. 3). В исследовании Gerhardt A. и соавт. (2000) у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутация FV Leiden выявлена почти в половине случаев (43,7%), в то время как в контрольной группе – только у 7,7% [28].

При сохранении прокоагулянтной активности фактора V повреждается его антикоагулянтная функция. Вследствие APC-резистентности не происходит деградация факторов Va и VIIIa. Это приводит к увеличению образования тромбина и возникновению состояния гиперкоагуляции.

Связываясь с тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин увеличивает синтез TAPI. TAPI ингибирует фибринолиз путем отщепления лизинового фрагмента от молекул фибрина, что предотвращает ее связывание с плазмином и t-PA.

Помимо генетических причин резистентности к APC существует и целый ряд приобретенных факторов (табл. 3). Резистентность к APC усугубляется при циркуляции АФА. При наличии физиологической резистентности к протеину С, которая развивается во время беременности, может произойти декомпенсация системы гемостаза и развитие тромбоза.

Таблица 3. Причины приобретенного дефицита протеина С и резистентности к APC

- Антифосфолипидный синдром
- ДВС-синдром
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии
- Тяжелый гестоз
- Заболевания печени
- Послеоперационный период
- Инфекция, сепсис
- Злокачественные новообразования
- Острый респираторный дистресс-синдром
- Гемолитико-уремический синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Прием оральный контрацептивов
- Уремия (нарушение активности протеина С при гемодиализе)
- Нарушение синтеза протеина С
- Дефицит витамина К
- Терапия L-аспарагиназой, метотрексатом, 5-фторурацилом
- Терапия непрямыми антикоагулянтами

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2–5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [1]. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 16,9% беременных с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе [28].

До 40% пациентов с тромбозами имеют комбинированные формы тромбофилии: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. При этом риск тромбозов повышается в 50–80 раз, то есть риск ВТЭ становится сопоставимым с таковым при гомозиготной мутации FV Leiden [29].

Нарушения в системах протеина С и протеина S встречаются в среднем с частотой 0,14–0,5% в общей популяции и у 3,2% пациентов с тромбозами. Риск развития тромбоза во время беременности составляет от 3% до 10% для пациенток с дефицитом протеина С и 0–6% для пациенток с дефицитом протеина S. В послеродовом же периоде риск тромбозов повышается до 7–19% для пациенток с дефицитом протеина С и до 7–22% для пациенток с дефицитом протеина S [1, 30].

Имеющиеся на сегодня данные по риску развития тромбозомических осложнений во время беременности при наличии дефицита естественных антикоагулянтов представлены в таблице 4.

Гипергомоцистеинемию связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии является мутация метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T. Тяжелые формы гипергомоцистеинемии встречаются относительно редко, однако в общей популяции умеренное повышение уровня гомотеина (>15 мкмоль/л) выявляется с частотой приблизительно 10% [30]. Ряд исследователей не считают мутацию MTHFR C677T фактором повышенного риска ВТЭ как в общей популяции, так и во время беременности [25, 33, 34]. В то же время другие исследователи придерживаются абсолютно противоположной точки зрения. Так, по данным последнего эпидемиологического исследования, проведенного в России, при наличии мутации MTHFR C677T риск развития ВТЭ увеличивается в 3 раза [35]. Дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития ВТЭ во время беременности представляется весьма важным. Во-первых, женщины в экономически развитых странах с ранних сроков беременности получают фолиевую кислоту в качестве витаминной добавки, что способствует снижению уровня гомотеина. Гипергомоцистеинемия является единственной наследственной аномалией гемостаза, которая сравнительно компенсируется при применении такой простой терапии, как фолиевая кислота, витамины B6, B12. Для

Таблица 4. Риск ВТЭ во время беременности у пациенток с аномалиями антикоагулянтной системы

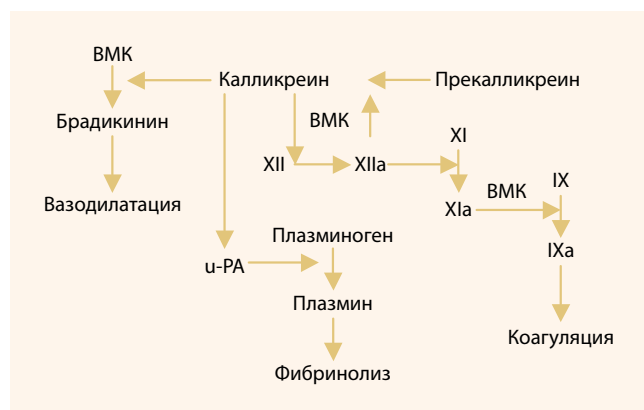
Исследование	Аномалия антикоагулянтной системы	Относительный риск ВТЭ (95% ДИ)
Freidrich и соавт. (1996) [31]	Дефицит протеина С, S, антитромбина III	8,0 (1,2 – 184)
McColl и соавт. (1999) [32]	Дефицит антитромбина III I типа (количественная недостаточность)	282 (31 – 2532)
	Дефицит антитромбина III II типа (функциональная недостаточность)	28 (5,5 – 142)
Gerhardt и соавт., 2000 [28]	Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С	10,4 (12,2 – 62,5) 2,2 (0,8 – 6,1)

нашей страны характерна более высокая морбидность населения, отсутствие концепции здорового образа жизни и, соответственно, дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов, антиоксидантов, и в первую очередь непосредственно фолиевой кислоты. Данные наших ученых свидетельствуют о повышении риска не только гестозов и синдрома потери плода, но и острых сосудистых нарушений (ПОНРП, ВТЭ) при наличии мутации MTHFR C677T [7, 36]. Кроме того, гипергомоцистеинемия таит в себе риск целого ряда серьезных нетромботических эффектов, включая формирование пороков развития плода, включая дефекты нервной трубки, дефекты лицевого черепа, пороки сердца. Актуальность этой проблемы связана еще и с тем, что мутация MTHFR является наиболее распространенной генетической аномалией гемостаза и выявляется в общей популяции в 10–20% случаев [30].

В настоящее время активно изучается роль генетических дефектов фибринолиза в повышении риска артериальных и венозных тромбозов. Доказана связь мутации t-PA I/D с увеличением риска венозных тромбозов в общей популяции [37, 38]. Поскольку фактор XII вовлекается не только в контактную активацию коагуляционного каскада, но и в генерацию плазмينا, его дефицит в большей степени связан с развитием не геморрагических, тромботических осложнений (рис. 2). В европейской популяции выраженный дефицит фактора XII выявляется у 1,5–3% населения и у 9–15% пациентов с ВТЭ [39]. У носителей мутации 46TT риск ВТЭ возрастает в 3 раза [40].

PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора пламиногена в плазме крови и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной активностью PAI-1. Частота полиморфизма PAI-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте 4G/4G уровень PAI-1 повышается на 25% [30]. Обнаружена связь между повышенным уровнем PAI-1 и метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гиперлипидемией. Это объясняет увеличение риска атеротромботических осложнений при наличии мутации PAI-1 [41].

Рисунок 2. Регуляция системы гемостаза под действием фактора XII



Фактор XII является активатором свертывания крови по внутреннему пути, но и еще и регулятором фибринолиза. Фактор XIIa способствует активации каллекреина, который в свою очередь поддерживает u-PA зависимую активацию плазмينا.

ВМК – высокомолекулярный киноген; u-PA – активатор пламиногена урокиназного типа.

Важное значение имело открытие и изучение нетромботических эффектов тромбофилий, в частности их влияние на процессы имплантации и инвазии трофобласта. Обнаружена взаимосвязь между гипофибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи ЭКО, гестозы [15, 42–44]. В условиях гипофибринолиза (в результате как полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет феномен эндотелиальной дисфункции при гестозе.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ТЭЛА – трудная задача для практикующих врачей. Клиническая картина ТЭЛА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и является неспецифичной. Кроме того, не существует идеального метода диагностики ТЭЛА. Для подтверждения наличия тромбоэмболических осложнений приходится использовать целый комплекс методов исследования, включая такие сложные методы, как ангиопульмонографию, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, спиральная компьютерная (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые доступны далеко не во всех лечебных учреждениях. Хотя ангиография и считается «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА, это исследование сопряжено с высоким риском тяжелых осложнений, в том числе и смертельных (2–5 на 1000) [45], поэтому на сегодняшний день применяется редко, исключительно в случаях крайней необходимости.

Во время беременности диагностика ВТЭ еще больше осложняется. Даже при нормально протекающей беременности, особенно к концу срока гестации, могут наблюдаться отеки ног, одышка и боли в грудной клетке. Если в общей популяции диагноз ВТЭ при наличии клинических симптомов подтверждается в 20 – 30% случаев, то при беременности – лишь в 8% при симптомах ТГВ и в 5% случаев при симптоматике ТЭЛА [46]. Если в общей популяции венозные тромбозы преимущественно поражают вены голени, то при беременности преобладают тромбозы илеофemorальных вен. При этом значительно возрастает риск прогрессирования тромбоза и развития ТЭЛА, которая является потенциально летальным осложнением. Тромбоз вен илеофemorального сегмента проявляется болями внизу живота, перитонеальными симптомами, небольшим подъемом температуры и лейкоцитозом. Такая клиническая

картина нередко является предметом диагностических ошибок. Наиболее часто дифференциальный диагноз приходится проводить с острым аппендицитом, почечной коликой. Очень важна в данном случае настороженность врача в отношении возможности развития тромбоза. В послеродовом периоде ТГВ в более 50% случаев развиваются в венах голени. Снижение частоты тромбозов в илеофemorальном сегменте после родов связано с прекращением компрессионного воздействия матки на подвздошные вены.

При ТГВ и ТЭЛА также можно выделить общие, функциональные, болевые и застойные симптомы (рис. 3).

Выделяются следующие симптомокомплексы, которые могут развиваться при ТЭЛА:

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- острая коронарная недостаточность;
- острая асфиксия, возникающая вследствие нарушения бронхиальной проходимости из-за рефлекторного спазма бронхов;
- церебральный синдром, обусловленный гипоксией головного мозга;
- абдоминальный синдром;
- аллергический синдром.

Не существует ни одного клинического признака, который всегда встречался бы при ТЭЛА. Наиболее часто выявляются следующие:

- Одышка (чаще инспираторная) (>20/мин).
- Тахикардия (>100/мин).
- Боли в грудной клетке.
- Кровохарканье.
- Лихорадка.
- Сухой кашель.
- Аускультативно хрипы в легких.
- Возбуждение, чувство «страха смерти».
- Падение АД.
- Обморок.
- Бледность, цианоз.
- Потливость.
- Симптомы ТГВ (у 10 – 15% пациентов).

В большинстве случаев ТЭЛА можно с уверенностью заподозрить при наличии всего трех клинических симптомов: одышки, боли в грудной клетке и тахикардии.

Возникновение ТЭЛА сопровождается такими общими симптомами, как внезапное изменение общего состояния, беспокойство или апатия, чувство страха смерти, чувство стеснения в груди, внезапное ускорение пульса,

Рисунок 3. Клинические симптомы ВТЭ

		ТЭЛА		ТГВ
Общие симптомы	→	- Внезапное беспокойство, страх, апатия - Тахикардия, падение АД, обморок, остановка сердца - Подъем температуры, двугорбый тип лихорадки - Бледность, холодный пот	→	- Недомогание, беспокойство - Повышение температуры
Застойные симптомы	→	- Набухание шейных вен - Увеличение печени, боли в правом подреберье - Акцент II тона над легочной артерией - Кровохарканье - Субиктеричность склер	→	- Отеки в области поясницы, половых губ, бедер, голени, щиколоток, тыла стопы - Уплотнение параметрия, прямой кишки при ректовагинальном исследовании - Цианоз кожи, ногтей стоп - Выраженный рисунок поверхностных вен
Функциональные симптомы	→	- Кашель - Одностороннее ослабление дыхания - Шум трения плевры	→	- Перитонеальные симптомы, метеоризм, обстипация (при тромбозе вен таза) - Локальные повышения температуры - Исчезновение рефлексов mm. erectors pilorum при пробе с холодной водой - Влажная кожа, холодная кожа
Болевые симптомы	→	Боли при дыхании, колющие боли в области сердца, боли в плечах, лопатках, ключицах, за грудиной (ишемические боли)	→	- Боли при пальпации матки, в прямой кишке, в боках, области половых губ, мочевого пузыря - Боли при наложении манжеты на бедро или голень - Боли по ходу приводящего канала, в подколенной ямке, 3 болевых точки Mayer's, 5 болевых точек Putzer's (по ходу v. tibialis post) - Парестезии, тяжесть в ногах, мышечные судороги, «рвущие» боли в подколенной ямке, симптом Хоманса

холодный пот, бледный, изможденный вид. Возможны головокружения, обморок, падение артериального давления вплоть до развития коллапса и остановки сердца. Артериальная гипотензия – характерный признак ТЭЛА, обусловлена эмболической блокадой легочного кровотока, приводящей к резкому уменьшению притока крови к левому сердцу и снижению фракции выброса.

Резко возникающая одышка обычно является результатом тромбоэмболии ствола и крупных ветвей легочной артерии и развивающейся при этом острой кислородной недостаточности. Иногда одышка может развиваться постепенно, в течение нескольких недель.

Чувство сдавления в области сердца нередко схоже с таковым при стенокардии и вызвано обычно уменьшением коронарного кровотока в результате снижения ударного и минутного объема сердца. Болевые симптомы проявляются в виде острых болей в груди, обусловленных чаще инфарктом легкого и заинтересованностью плевры и поэтому усиливающихся при дыхании, кашле. Боль вследствие реактивного плеврита в зоне эмболии обычно появляется на 2–3-е сутки. Боли могут быть обусловлены и раздражением эмболом нервных окончаний в стенке легочной артерии; локализуясь за грудиной, они носят нестерпимый характер. Инфаркт легкого развивается у 10% пациентов с ТЭЛА при отсутствии сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, тогда как при наличии сердечно-легочной патологии – у 30% [47]. Важным признаком ТЭЛА является кровохарканье. Однако этот симптом не является ранним, а появляется на 2–3-е сутки после возникновения ТЭЛА и свидетельствует о развитии инфаркта легкого.

При ТЭЛА часто встречается и изменение цвета кожных покровов – характерна бледность кожи, которая приобретает пепельный оттенок. Выраженная бледность кожных развивается за счет рефлекторного спазма периферических сосудов в ответ на резкое снижение сердечного выброса. Выраженный цианоз имеет место лишь при массивной ТЭЛА. Он появляется внезапно и распространяется на верхнюю половину туловища и шею. При окклюзии мелких ветвей русла легочной артерии может быть замечен цианоз только крыльев носа и губ.

ТЭЛА рецидивирующего течения очень часто протекает под маской других заболеваний. Ее клиническая картина может проявляться повторяющимися эпизодами чувства сдавления в грудной клетке с эпизодами немотивированной одышки. Могут быть повторные «псевдоплевропневмонии», сухие или экссудативные плевриты, особенно с геморрагическим выпотом, приступами одышки и тахикардии. Встречается и нарастание сердечной недостаточности, образование дисковидных ателектазов, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

При беременности значительно осложнено проведение инструментальной и лабораторной диагностики ВТЭ. Применение таких диагностических исследований, как рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, ангиопульмонография и венография, связано с повышенной лучевой нагрузкой на плод. В общей популяции отрицательные результаты теста на D-димер

(продукт деградации фибрина) позволяют исключить диагноз ВТЭ; при этом не требуется проведения дополнительных инвазивных исследований и назначения антикоагулянтной терапии [48]. Однако уровень D-димера возрастает при физиологической беременности по мере увеличения сроков гестации, а также при наличии акушерских осложнений, протекающих с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Таким образом, при беременности тест на D-димер можно рассматривать лишь как вспомогательный, но не единственный метод диагностики ВТЭ. Кроме того, снижается чувствительность такого важного метода диагностики ТГВ, как компрессионная ультрасонография (КУС). Этот метод менее пригоден для выявления проксимальных тромбозов, которые наиболее часто развиваются во время беременности. Кроме того, у беременных нередко развивается значительное расширение вен нижних конечностей, венозная недостаточность, наблюдаются отеки ног, что еще больше затрудняет использование данного метода. Таким образом, диагностика ВТЭ при беременности является крайне сложной задачей.

Объективные методы исследования, используемые при подозрении на ТЭЛА, включают рутинные методы исследования – ЭКГ и рентгенологическое исследование, а также наиболее информативные методы – вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких и легочную ангиографию (табл. 5).

Таблица 5. Исследования, используемые для диагностики ТЭЛА

- Неинвазивные инструментальные методы:
- ЭКГ
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки
- ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ
- Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сцинтиграфия)
- Спиральная компьютерная томография
- Магнитно-резонансная томография
- Компрессионная ультрасонография
- Лабораторные методы:
- D-димер
- Кардиоспецифические ферменты (тропонин T, I, КФК МВ фракция)
- Газовый состав артериальной крови
- Инвазивные методы:
- Ангиография

Сразу следует оговориться, что в связи с риском лучевой нагрузки на плод (допустимый уровень < 0,5 рад) допускается проведение рентгенографии легких, КТ, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, венографии (с защитой живота свинцовым фартуком) по жизненным показаниям.

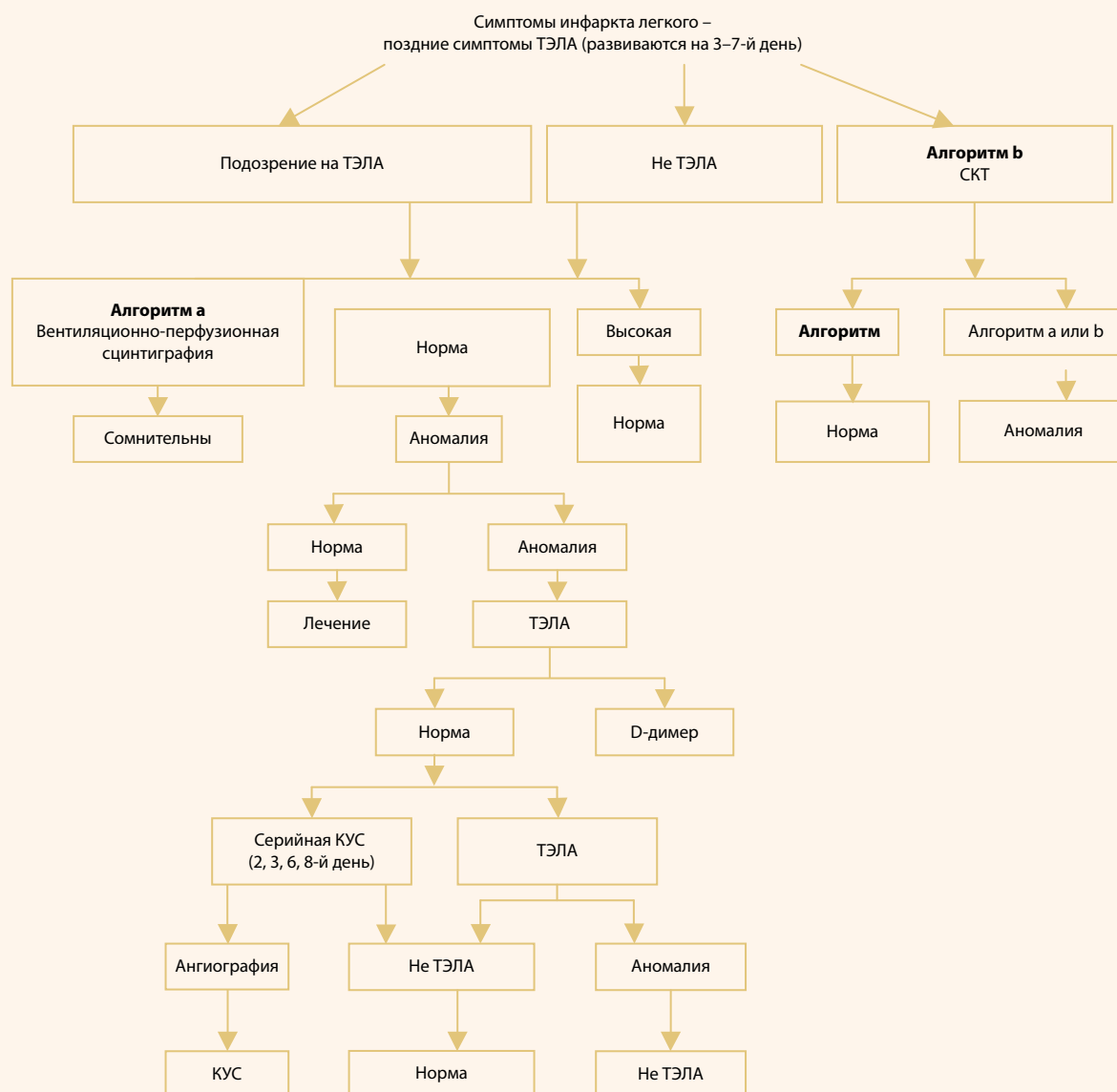
Следует отметить, что в связи с тем, что ни один из клинических симптомов не является чувствительным и специфичным для ТЭЛА, то же самое можно сказать и об инструментальных методах диагностики, поэтому первоочередной задачей является исключить другие причины возникновения клинической симптоматики. Дифференциальный диагноз ТЭЛА следует проводить с инфарктом миокарда, пневмонией, плевритом, плевро-

динией, застойной сердечной недостаточностью, пневмотораксом, мышечно-скелетными болями.

Алгоритм диагностики ТЭЛА. Чаще всего диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании комплексного клинического, рентгенологического, радионуклидного и лабораторного обследования больных. Разработан целый ряд различных алгоритмов для диагностики ТЭЛА, однако единый диагностический подход до сих пор не разработан. Выбор подхода к диагностике ТЭЛА зависит прежде всего от состояния гемодинамики пациента и наличия сопутствующих заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам без исключения показано проведение обзорной рентгенографии грудной клетки и ЭКГ. Несмотря на низкую специфичность и чувствительность этих методов, они тем не менее позволяют предположить альтернативный диагноз или могут свидетельствовать в пользу ТЭЛА.

При нестабильной гемодинамике рекомендуется срочно провести ЭхоКГ. Это, с одной стороны, позволяет поставить альтернативный диагноз у пациента с острой правожелудочковой недостаточностью, а с другой стороны, однозначно подтвердить наличие ТЭЛА при обнаружении тромба в сердце или в легочной артерии. При подозрении на наличие внутрисердечного тромба или тромба в легочной артерии рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ. Вероятность диагноза ТЭЛА повышается при обнаружении дисфункции правых отделов сердца при отсутствии патологических изменений в левой половине сердца. При невозможности окончательно подтвердить наличие ТЭЛА по данным ЭхоКГ показано проведение СКТ или ангиографии [47]. При необходимости проведения ангиографии для снижения лучевой нагрузки целесообразно вводить контраст через локтевую вену.

Рисунок 4. Алгоритм диагностики ТЭЛА при беременности [49]



На сегодняшний день единого алгоритма для диагностики ТЭЛА у беременных не существует. Диагностику можно начать с КУС (рис. 4). При положительном результате необходимость в дальнейших исследованиях отсутствует, диагноз ТЭЛА считается подтвержденным и начинается лечение. При отрицательных результатах возможно проведение СКТ или V/Q-сканирования. При отрицательных результатах ТЭЛА исключается, при положительных – начинают лечение. При невозможности окончательного ответа о наличии ТЭЛА по данным СКТ и V/Q-сканирования в зависимости от вероятности ТЭЛА по клиническим данным требуется проведение ангиография (при высокой вероятности) или серийной КУС (при низкой вероятности). У небеременных при подозрении на ТЭЛА первым тестом может служить определение уровня D-димера. Уровень D-димера значительно повышается при ТЭЛА, причем его повышение пропорционально степени поражения ветвей ТЭЛА. Однако значение этого исследования при беременности пока не определено и оно может использоваться лишь как вспомогательное. При получении отрицательных результатов V/Q-сканирования и КУС можно исключить диагноз ТЭЛА у беременных и не назначать антикоагулянтную терапию. Однако у 25% беременных по результатам V/Q-сканирования исключить ТЭЛА оказывается невозможным. В таких случаях необходимо проводить дальнейшие исследования (КУС, СКТ, ангиографию).

Профилактика ВТЭ

Важнейшим вопросом является профилактика тромбоэмболических осложнений беременности, как первичная у беременных из группы высокого риска, так и вторичная. У пациенток с ТЭЛА во время беременности риск развития ВТЭ в следующую беременность значительно повышается и достигает 4 – 15% [50, 51]. Единая тактика про-

филактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана, и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде (табл. 6) [13, 45]. В связи с этим крайне важным является определение и анализ факторов риска развития тромбоэмболических осложнений и их рецидивов у каждой отдельно взятой пациентки.

Всем пациенткам показано ношение эластических чулок.

НМГ – низкомолекулярный гепарин, АСК – ацетилсалициловая кислота, ОК – оральные контрацептивы, МНО – международное нормализованное отношение.

Для подтверждения наличия тромбоэмболических осложнений приходится использовать целый комплекс методов исследования, включая такие сложные методы, как ангиопульмонография, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, спиральная компьютерная (СКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые доступны далеко не во всех лечебных учреждениях

Профилактика ВТЭ при родах/кесаревом сечении:

- Показания: факторы риска ВТЭ (ВТЭ в анамнезе тромбофилии, возраст > 35 лет, ожирение).
- Эластические чулки у всех пациенток.
- Низкомолекулярный гепарин (НМГ) отменяется за 24 часа до операции/с момента начала родовой деятельности.
- НМГ/нефракционированный гепарин (НГ) возобновляют через 6 – 8 часов после родоразрешения.
- НМГ/НГ в послеродовом периоде назначается до выписки (7 – 10 дней).
- При ВТЭ в анамнезе и тромбофилиях принимать антикоагулянты не < 6 недель после родов (НМГ или варфарин).
- Варфарин начать через 24 – 48 ч после родов, НГ/НМГ отменить при достижении МНО ≥ 2 в течение 48 ч, но не ранее чем через 5 дней.
- Спинномозговую анестезию проводить не ранее чем через 8 – 12 часов после введения НГ и 18 часов после введения НМГ, удалять катетер перед следующим введением препарата, вводить НГ/НМГ не ранее чем через 3 часа после удаления катетера.

Как и в общей популяции, у пациенток с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности необходима не только антикоагулянтная терапия в остром периоде тромбоза, но и длительная вторичная антикоагулянтная профилактика. Ее продолжительность колеблется от 3 месяцев до неопределенного долгих сроков в зависимости от причин тромбоза и наличия хронических факторов риска рецидива ВТЭ (табл. 7) [40]. В то же время четких показаний к назначению длительной терапии пока не выработано. Также отсутствуют критерии, при помощи которых можно было бы опередить для каждого пациента

Таблица 6. Профилактика рецидива ВТЭ при беременности [13, 46]

Клиническая ситуация	Аntenатально	Постнатально
ВТЭ на фоне временных факторов риска	Наблюдение ± НМГ	НМГ не < 6 нед.
Идиопатический ВТЭ, ВТЭ, связанный с беременностью, приемом ОК, связанный с тромбофилией, переходящими факторами риска (ожирение)	НМГ ± АСК (при АФС)	НМГ не < 6 нед.
Рецидивирующие ВТЭ	Переход с варфарина на НМГ до 6 недель гестации	Переход с НМГ на варфарин с достижением значений МНО, равных показателям МНО до беременности

в отдельности, нуждается ли он в продолжении антикоагулянтной терапии, или же ее прекращение является безопасным. В настоящее время предпринимаются первые попытки использования D-димера в качестве маркера хронического состояния гиперкоагуляции и предиктора рецидивов тромбозов при определении необходимости в продолжении антикоагулянтной терапии [52]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выявление патогенетической причины тромбоза является важным ориентиром для разработки дальнейшей тактики ведения пациенток с тромбоэмболическими осложнениями во время беременности.

Таким образом, выявление генетических форм тромбофилии не меняет тактику терапии в остром периоде тромбозов, однако позволяет определить:

- Длительность и интенсивность вторичной профилактики ВТЭ.
- Наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт.
- Тактику ведения последующих беременностей, направленную на профилактику акушерских осложнений и ВТЭ.
- Тактику при ситуациях, связанных с высоким риском тромбозов (оперативное вмешательство, прием ОК, МГТ).

Выявление роли тромбофилий в патогенезе как акушерских, так и тромбоэмболических осложнений открывает перед исследователями большие перспективы: прогнозирование риска ВТЭ у пациенток с осложненной беременностью (первичная профилактика ВТЭ), разработка

патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной вторичной профилактики акушерских осложнений и ВТЭ.

Важнейшими показаниями для проведения скрининга на предмет тромбофилий являются:

- Идиопатический тромбоз.
- Рецидивирующие тромбозы, особенно у лиц моложе 50 лет.
- Отягощенный наследственный анамнез в отношении тромбоэмболических осложнений.
- Тромбозы необычных локализаций (синдром Бадда – Киари, мезентериальный тромбоз, тромбоз церебральных вен).
- Тромбоз на фоне приема ОК или МГТ.
- Акушерские осложнения в анамнезе (тромбоэмболические осложнения, тяжелый гестоз, отслойка плаценты, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды, выкидыши, неудачи ЭКО).
- Кожные некрозы на фоне приема оральных антикоагулянтов.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения тромбоэмболических осложнений является предупреждение прогрессирования тромбоза и развития фатальной тромбоэмболии, а также развития рецидивов в раннем периоде в отдаленной перспективе. Антикоагулянтную терапию необходимо начинать при подозрении на тромбоэмболию на основании данных клинической симптоматики, не дожидаясь подтверждения диагноза при помощи инструментальных исследований. Продолжать терапию стоит лишь при подтверждении диагноза.

В настоящее время основную роль в лечении тромбоэмболий играет патогенетически обоснованный метод применения антикоагулянтной терапии.

Возможным показанием к проведению как системного, так и локального тромболизиса является риск гангрены у пациентов со свежим массивным илеофemorальным тромбозом и прогрессирующей окклюзией, несмотря на терапию гепарином [53].

То же самое относится к оперативной тромбэктомии, фрагментации и экстракции тромба при помощи катетера: единственным показанием к ее применению может служить угроза гангрены нижних конечностей у пациентов с массивным илеофemorальным тромбозом. Изначально данный метод был предложен для лечения пациентов моложе 40 лет с проксимальными послеоперационными, посттравматическими или послеродовыми ТГВ. Однако после тромбэктомии с высокой частотой наблюдался рецидив тромбообразования и окклюзии сосуда, что требовало повторных вмешательств и длительного приема антикоагулянтов.

У пациентов с ТЭЛА применение тромболитической терапии рекомендуется только при массивной ТЭЛА с нарушением гемодинамики. В отношении тромболитической терапии остается много до конца не решенных вопросов: каковы долгосрочные эффекты тромбо-

Таблица 7. Выбор вторичной профилактики ВТЭ [53, 54]

Клиническая ситуация	Относительный риск рецидива после отмены антикоагулянтов, % в год	Терапия
ВТЭ на фоне временных факторов риска (операция, травма)	£ 0,5	3 – 6 мес. варфарин (МНО 2,0–3,0)
Идиопатический ВТЭ, генетические тромбофилии (дефицит протейна C, S, антитромбина III, мутация FV Leiden, протромбина G20210A, увеличение уровня FVIII, гипергомоцистемия)	≥2 2–7	6 – 12 мес. (неопределенно долго) варфарин (МНО 2,0–3,0)
АФС, мультигенная тромбофилия	2–4	12 мес. (неопределенно долго) варфарин (2,0–3,0) или НМГ при АФС
ВТЭ при онкологических заболеваниях	3–9	НМГ 3–6 месяцев (неопределенно долго)
Рецидивирующие ВТЭ	1,5	Неопределенно долго варфарин (МНО 2,0–3,0). При АФС: НМГ или варфарин (МНО 3,5) ± АСК

литической терапии, обладает ли она преимуществом по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией у пациентов со стабильной гемодинамикой при дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ?

Общий риск геморрагических осложнений при применении тромболитиков составляет, по обобщенным данным, 6–20%, а риск внутричерепных кровоизлияний – 0,6–3% [55]. Факторами риска тяжелых кровотечений являются: пожилой возраст (риск 0,4% у лиц моложе 65 лет и 2,1% у пациентов старше 75 лет), высокая доза тромболитиков, гипертоническая болезнь, женский пол, низкая масса тела (повышение риска в 4 раза при весе менее 70 кг), катетеризация легочной артерии.

Таким образом, при планировании тромболитической терапии необходимо для каждого пациента в отдельности определить преимущества терапии и риск кровотечений. Особо следует отметить, что по жизненным показаниям тромболитическая терапия показана даже пациентам, которые имеют противопоказания к тромболитической терапии в целом, включая недавнее оперативное вмешательство, в том числе нейрохирургическое, беременность, послеродовой период, в комплексе реанимационных мероприятий, когда необходимо быстро восстановить функцию сердца и легких.

Несмотря на то что проведение тромболитической терапии во время беременности считается относительно противопоказанным, в мировой литературе имеется ряд примеров успешного применения тромболитической терапии у беременных при угрожающих жизни состояниях (ТЭЛА, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозе вен головного мозга, тромбозе искусственных клапанов). Алтеплаза (тканевый активатор плазминогена), вследствие большой молекулярной массы (17 200 кДа), не проникает через плацентарный барьер, действует локально в области тромба, не обладает антигенными свойствами, характеризуется коротким периодом полужизни. Таким образом, транскатетерное локальное применение алтеплазы во время беременности при угрожающих жизни состояниях может быть эффективным и безопасным. Во II и III фазе испытаний алтеплазы беременные были исключены из исследуемой группы, таким образом, рандомизированных исследований относительно эффективности и безопасности алтеплазы для матери и плода до сих пор не существует. Для получения окончательного ответа на вопрос об эффективности и безопасности тромболитической терапии при беременности необходимы дальнейшие испытания.

Фрагментация и извлечение тромбоза механическими методами (катетер Фогарти, фрагментация тромба катетера механическим способом или струей жидкости) являются методами, альтернативными открытой эмболизацией, и показаны пациентам с массивной ТЭЛА при нестабильной гемодинамике, наличии противопоказаний к тромболитической терапии или критическом состоянии пациента, когда нет времени для проведения тромболитической терапии. Однако вероятность успеха подобных операций значительно снижается через 48–72 часа после развития симптомов ТЭЛА вслед-

ствие уплотнения сгустка и его прочной адгезии к стенкам сосуда.

При открытой эмболизации при применении искусственного кровообращения летальность достигает 10–75% [53]. Открытая эмболизация применяется только у пациентов с массивной ТЭЛА, нестабильной гемодинамикой (шоке), которые сохраняются несмотря на гепаринотерапию и реанимационные мероприятия, при наличии противопоказаний тромболитической терапии и отсутствии достаточного времени в запасе для проведения тромболитической терапии вследствие тяжелого состояния пациента.

НГ и НМГ являются препаратами выбора для лечения ВТЭ во время беременности. Эти препараты, в отличие от варфарина, не проникают через плаценту и являются безопасными для плода. НГ и НМГ являются эффективными и безопасными для лечения и профилактики ВТЭ как у беременных, так и у небеременных [56, 57]. Частота тяжелых геморрагических осложнений при применении НГ при беременности составляет 2% и соответствует таковой у небеременных и таковой при применении варфарина для лечения ВТЭ [46].

На сегодняшний день НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие не только тромбозов, но и основных акушерских, к которым относятся невынашивание беременности, гестозы, ПОНРП, внутриутробная задержка роста плода, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность [15]. Преимущества НМГ перед НГ неоспоримы: хорошие фармакокинетические свойства, простота применения, отсутствие необходимости лабораторного контроля в большинстве случаев, меньший риск геморрагических осложнений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

НГ и НМГ не проникают в грудное молоко и, следовательно, могут применяться женщинами при кормлении грудью. Кормление грудью является также безопасным для ребенка и при применении матерью варфарина. Поэтому женщины, которым показано длительное применение непрямых антикоагулянтов, не должны отказываться от кормления грудным молоком.

Особо следует подчеркнуть, что варфарин не является методом выбора для лечения острого тромбоза, а во время беременности может применяться вообще лишь по единственному показанию – у женщин с крайне высоким риском тромбозов – при наличии искусственных клапанов сердца. Варфарин обладает тератогенным эффектом, максимальный риск которого имеет место в период с 6-й по 12-ю неделю беременности. Прием варфарина во время беременности ассоциируется с нарушениями остеогенеза у плода, патологией ЦНС (атрофия зрительных нервов, микроцефалия, олигофрения), последующим снижением IQ у ребенка [15, 58, 59].

Механизм действия варфарина заключается в ингибировании витамин-К-зависимых факторов коагуляции (VII, X, IX, XI) и естественных антикоагулянтов (протеин С и S) (варфарин относится к непрямым антикоагулянтам). Быстрее снижается уровень антикоагулянтов, что являет-

ся причиной возникновения кожных некрозов при дефиците протеинов С, S и парадоксальных тромбозов в начале терапии, что исключает изолированное применение варфарина в остром периоде тромбоза без комбинации с гепаринами. Кроме того, метод контроля терапии варфарином – определение МНО – не всегда пригоден, например, у пациентов с АФС. Согласно нашим данным, у пациентов с АФС крайне важно для контроля эффекта варфарина применять маркеры тромбофилии F1+2 и D-димер. Важно отметить, что глюкокортикоиды не эффективны для профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений у пациентов с АФС и должны применяться только при одновременном наличии системной красной волчанки или других системных аутоиммунных заболеваний. У беременных с АФС применение глюкокортикоидов при отсутствии преимуществ таит в себе гораздо большую угрозу для матери и плода: развитие стероидного диабета, артериальной гипертензии, остеопении, инфекционных осложнений, гестозов, преждевременных родов.

Тактика ведения в остром периоде ВТЭ:

1. До начала терапии: АЧТВ, ПИ, количество тромбоцитов.
2. НГ 5000 ЕД в/в болюсно (80 ЕД/кг).
3. Постоянная внутривенная инфузия НГ – 18 ЕД/кг/час (30000 ЕД за сутки при весе пациента 70 кг) в течение 5–7 дней,

или

НГ подкожно 17 500 ЕД каждые 12 часов (250 ЕД/кг каждые 12 часов),

или

НМГ подкожно в терапевтических дозах.

4. Контроль АЧТВ в течение первых суток каждые 6 часов, и далее – каждый день (целевое АЧТВ 1,5–2,5).
5. Ежедневно – контроль количества тромбоцитов для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении.
6. Начать прием варфарина в тот же день, что и прием гепарина.
7. Отменить гепарин при стабильном МНО $\geq 2,0$ в течение 48 часов, но не раньше чем через 5 дней после начала лечения.
8. Варфарин – не менее 3 месяцев (целевое МНО – 2,0–3,0).

Тактика ведения в остром периоде ВТЭ во время беременности

■ НМГ в течение всей беременности (терапевтические дозы – 10–14 дней после развития симптомов ВТЭ, профилактические дозы в течение всего оставшегося срока беременности и 6 недель в послеродовом периоде)

■ или

■ НГ внутривенно 5 дней (болюсное введение с последующей постоянной инфузией под контролем АЧТВ) с переходом на подкожное введение НГ или НМГ в течение всей беременности.

■ Антикоагулянтная терапия – как минимум в течение 6 недель после родоразрешения.

■ Последняя инъекция НГ или НМГ проводится за 24 часа до кесарева сечения; антикоагулянтная терапия возобновляется через 4–6 часов после родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальные и венозные тромбозы, а также тромбоэмболические осложнения считаются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Диагностика тромбоза должна включать в себя не только характерные клинические симптомы, но и результаты лабораторных и инструментальных исследований для назначения патогенетически обоснованного лечения. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и ацетилсалициловой кислоты (АСК) [59] и отказа от использования варфарина и глюкокортикоидов. Гипергомоцистеинемия, как генетически обусловленная, так и приобретенная, эффективно корректируется при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В, синдром липких тромбоцитов – при помощи АСК.

Ведущую роль в возникновении тромбоэмболических осложнений во время беременности играют генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром. В условиях гиперкоагуляции, которая наблюдается во время беременности, происходит декомпенсация системы гемостаза, и тромбофилии проявляются клинически развитием тромбоэмболических и акушерских осложнений. Наиболее неблагоприятным в отношении тромбоэмболических осложнений у беременных является сочетание мультигенных форм тромбофилии и АФС и наличие гомозиготных форм тромбофилии.

Единая тактика профилактики рецидива ВТЭ во время беременности на настоящее время не разработана, и рекомендации варьируют от пассивного наблюдения до применения высоких доз гепарина в течение всей беременности и в послеродовом периоде. В связи с этим крайне важным является определение и анализ факторов риска развития тромбоэмболических осложнений и их рецидивов у каждой отдельно взятой пациентки

Выявление у большинства пациенток с ВТЭ во время беременности множественных дефектов фибринолиза свидетельствует об их ведущей роли в возникновении тромбоэмболических осложнений. Возникновение тромбозов может быть обусловлено декомпенсацией системы гемостаза в условиях торможения фибринолиза, свойственного физиологической беременности, и в условиях нарушений фибринолиза, связанных с циркуляцией АФА. К этим факторам добавляются дефекты сразу нескольких факторов, отвечающих за функционирование фибринолитической системы.

У всех пациентов с тромбозами и с акушерскими осложнениями во время беременности или в анамнезе (как личном, так и семейном) необходимо проводить скрининг на наследственные формы тромбофилии. Это позволяет определить дальнейшую тактику лечения пациентки, его длительность, выбор препарата, позволяя предотвратить как тромбоэмболические, так и акушерские осложнения при планировании последующей беременности, дать пациентке рекомендации по антикоагулянтной терапии при возникновении внешних факторов риска тромбозов (травма,

оперативные вмешательства), провести при необходимости исследование на тромбофилии у родственников пациентки. Кроме того, пациенткам с тромбофилиями абсолютно противопоказана оральная контрацепция и МГТ.

Открытие генетических форм тромбофилии и АФС, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики ВТЭ позволяет нам говорить о том, что тромбоэмболические осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности.



ЛИТЕРАТУРА

- Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of haemostasis and thrombosis. Clinical guide. Second edition. McGraw-Hill, Inc. 2001. p. 622.
- Agno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006 Oct, 32(7): 651-8.
- De Swiet M. Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183: 1271.
- Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 году № 2510/10836-02-32// 31 октября 2002 г.
- Яковлев В.Б. Тромбоэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре (распространенность, диагностика, лечение, организация специализированной медицинской помощи). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1995. 47 с.
- Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*, 2003 Jan-Feb, 70(1): 7-30.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., «Триада Х». 2003. 904 с.
- Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983, 62(5): 449-53.
- McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol*, 2000 Feb, 108(2): 272-4.
- Anderson FA Jr, Spencer FA Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: 9-16.
- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*, 2004, 114(5-6): 409-14.
- James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015 Sep, 105(3): 159-66.
- Bick RL, Frenkel EP, Backer WF, Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press, 2006. p. 604.
- Mardy AH, Siddiq Z, Ananth CV, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM. Venous Thromboembolism Prophylaxis During Antepartum Admissions and Postpartum Readmissions. *Obstet Gynecol*, 2017 Aug, 130(2): 270-278.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 с.
- De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*, 2002 Oct, 87(10): 1095-108.
- Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361: 901-908.
- Pierangeli SS, Leader B, Barilaro G, Willis R, Branch DW. Acquired and inherited thrombophilia disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2011 Jun, 38(2): 271-95.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006 Feb, 4(2): 295-306.
- Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Alijotas-Reig J. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev Clin Esp*, 2016 Apr, 216(3): 135-45.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999 Mar 25, 340(12): 901-7.
- Simioni P, Tormene D, Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, Prandoni P. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006 Oct, 32(7): 700-8.
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003 Jun, 16(2): 243-59.
- Meglic L, Stegnar M, Milanez T, Bozic M, Peterlin B, Peterlin P, Novak-Antolic Z. Factor V Leiden, prothrombin 20210G → A, methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003 Dec 10, 111(2): 157-63.
- McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G → A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BIOG*, 2000 Apr, 107(4): 565-9.
- Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JPFactor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2006 Jul, 96(1): 14-8. Erratum in: *Thromb Haemost*, 2006 Sep, 96(3): 389.
- Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*, 2015 Nov 30, 16(12): 28418-28.
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Strube S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*, 2000 Feb 10, 342(6): 374-80.
- Bick RL. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2002. P. 446.
- Kitchens KS, Alving BM, Kessler CM. Consultative haemostasis and thrombosis. Elsevier Science. 2002. P. 617.
- Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*, 1996 Dec 15, 125(12): 955-60.
- Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015 Aug, 191: 106-11.
- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv*, 1999 Apr, 54(4): 265-71.
- Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*, 2004 Nov 15, 104(10): 3046-51.
- Avdonin PV, Kirienko AI, Kozhevnikova LM, Shostak NA, Babadaeva NM, Leont'ev SG, Petukhov EB, Kubatiev AA, Savel'ev VS. C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with venous thromboses from the central region of Russia correlates with a high risk of pulmonary artery thromboembolism. *Ter Arkh*, 2006, 78(6): 70-6.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

4–6 октября 2017 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдёт представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

36. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 268 с.
37. Sartori MT, Saggiorato G, Spiezia L et al. Influence of the Alu-repeat I/D polymorphism in t-PA gene intron 8 on the stimulated t-PA release after venous occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003 Jan, 9(1): 63-9.
38. Oguzulgen IK, Ekim N, Erkeköl FO et al. Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? *J Thromb Thrombolysis*, 2005 Feb, 19(1): 61-3.
39. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR. The 46C → T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005 Mar, 3(3): 597-9.
40. Tirado I, Fontcuberta J, Soria JM. Rapid detection of the 46C → T polymorphism in the factor XII gene, a novel genetic risk factor for thrombosis, by melting peak analysis using fluorescence hybridization probes. *Genet Test*. 2003 Winter;7(4):295-301.
41. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*, 2005 Aug, 36(8): 1661-5.
42. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism*, 2000 Jul, 49(7): 845-52.
43. Fabbro D, D'Elia AV, Spizzo R, Driul L, Barillari G, Di Loreto C, Marchesoni D, Damante G. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 2003, 56(1): 17-22.
44. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem*, 2003 Jul, 49(7): 1081-6.
45. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost*, 2003 Jul, 1(7): 1435-42.
46. De Stefano V, Grandone E, Martinelli I. Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia. Comment on the 2012 ACCP guidelines. *J Thromb Haemost*, 2013 Sep, 11(9): 1779-81.
47. Parilla BV, Fournogarakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, Chhotani B, Hesse K, Kulstad E. Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy: Are Biomarkers and Clinical Predictive Models Useful? *AJP Rep*, 2016 Apr, 6(2): e160-4.
48. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 203-7.
49. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med*, 2007 Oct, 120(10 Suppl 2): S26-34.
50. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*, 2002 Aug, 224(2): 487-92.
51. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*, 2002 Aug 1, 100(3): 1060-2.
52. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*, 2003 Aug 27, 290(8): 1071-4.
53. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*, 2013 Feb, 11(2): 270-81.
54. Bennett A, Chuniyal S. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost*, 2016 Oct, 42(7): 760-773.
55. Harris T, Meek S. When should we thrombolysate patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. *Emerg Med J*, 2005 Nov, 22(11): 766-71.
56. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet*, 2016 Nov 26, 388(10060): 2570-2572.
57. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Lowmolecular- weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 800-809.
58. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*, 1986, 315(22): 1390-3.
59. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 May, 174(5): 1584-9.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама


www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

группа компаний

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remEDIUM.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

Л.А. ОЗОЛИНЯ¹ д.м.н., профессор Н.Р. ОВСЕПЯН², д.м.н.¹Российский национальный исследовательский институт им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва²Медицинская компания «ИНВИТРО», Москва

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В статье обсуждается вопрос применения комплексной терапии при привычном невынашивании беременности, включающей, помимо гормональной поддержки, коррекцию гиперкоагуляционных и тромбофилических изменений гемостаза, нередко ассоциирующихся с хронической вирусной инфекцией. Проведено исследование эффективности применения в составе комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности в первом триместре, эноксапарина натрия, вводимого подкожно, в сравнении с пероральным применением дипиридамола. Проведен анализ изменений гемостазиограммы и результатов лечения у данного контингента пациенток.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, хроническая вирусная инфекция, гиперкоагуляция, тромбофилия, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин натрия, дипиридамол.

L.A. OZOLINYA¹ MD, Prof., N.R. OVSEPYAN², MD,¹Pirogov Russian National Research Institute of the Ministry of Health of Russia²Medical Company INVITRO, Moscow

CORRECTION OF HEMOSTASIS CHANGES IN RECURRENT MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH CHRONIC VIRAL INFECTION

The article considers the issues of the complex therapy for recurrent miscarriage, including in addition to hormonal support, correction of hypercoagulation and thrombophilic changes of hemostasis, that are often associated with the chronic viral infection. The study of effectiveness of sodium enoxaparine use as part of the complex therapy aimed to prolong the pregnancy in the first trimester, subcutaneous injections of sodium enoxaparine compared to the peroral use of dipyridamol. The hemostasiogram changes and therapeutic outcome were analyzed in this cohort of patients.

Keywords: recurrent miscarriage, chronic viral infection, hypercoagulation, thrombophilia, low-molecular heparin, sodium enoxaparine, dipyridamol.

Физиологическая беременность развивается на фоне постепенно прогрессирующей гиперкоагуляции, которая не приводит к возникновению тромбозов сосудов, так как ей противостоят естественные антикоагулянты и фибринолитическая система. Физиологическая гиперкоагуляция обеспечивает оптимальные условия для плацентации, а в конце беременности и при родах (совместно с хорошей сократительной способностью миометрия) – надежный гемостаз и остановку кровотечения в раннем послеродовом периоде [1]. Под тромбофилией (термин введен Эгбергом в 1965 г.) понимают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся склонностью к тромбозам сосудов и приводящие к ишемии органов. Согласно отечественной классификации, выделяют тромбофилии генетически обусловленные (первичные) и приобретенные (вторичные) [2].

Вместе с тем, благодаря современным методам лабораторной диагностики, в настоящее время нередко у беременных выявляют нарушения в состоянии физиологической гиперкоагуляции, особенно у пациенток с хронической вирусной инфекцией. При циркуляции антител к вирусу простого герпеса (ВПГ 1, 2, 6-го типов), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и другим у беременных отмечается нарастание гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов темпами,

опережающими физиологические изменения гемостаза при беременности. Уже в первом триместре беременности определяется состояние свертывающей системы крови, характерное для второго-третьего триместра беременности, что приводит к истощению антикоагулянтной и фибринолитической систем, тромбированию сосудов хориона и отслойке плодного яйца, в результате чего у многих пациенток с хронической вирусной инфекцией развивается привычное невынашивание беременности [3–5].

Целью нашего исследования явился анализ эффективности комплексной терапии, направленной на пролонгирование беременности у пациенток с хронической вирусной инфекцией и привычным невынашиванием, включающей коррекцию гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 100 беременных с привычным невынашиванием на фоне хронической вирусной инфекции в первом триместре, с одноплодной беременностью и сроком 6–8 недель гестации при поступлении. Диагноз начавшегося выкидыша ставили согласно Клиническим рекомендациям (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», утвержденным Министерством здравоохранения России 07.06.2016 за №15-4/10/2-3482 [6]. При этом опирались

на клинические данные, результаты инструментального и лабораторного обследований. Всем пациенткам при поступлении проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), подтверждающее наличие плодного яйца в матке, обращая внимание на соответствие размеров плодного яйца сроку гестации, наличие сердцебиения, отслойку хориона. В дальнейшем УЗИ повторяли при необходимости через 7 и/или 14 дней, а при экстренной ситуации – чаще. Лабораторное исследование было всесторонним и включало микробиологические исследования и гемостазиограмму. Исследование состояния свертывающей системы крови (гемостазиограмму) до поступления в стационар пациентки проводили в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по индивидуальным договорам.

При поступлении, в связи с диагностированным начавшимся выкидышем, беременным по их желанию и информированному согласию назначали комплексную терапию, направленную на сохранение беременности. При выраженных кровянистых выделениях из половых путей с гемостатической целью однократно вводили внутривенно капельно транексамовую кислоту в дозе 500–1 000 мг. Всем пациенткам с целью гормональной поддержки назначали (или продолжали уже ранее назначенный) гестагенный препарат. Дидрогестерон назначали по 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 часов до исчезновения симптомов, а далее переходили, в связи с привычным невынашиванием беременности, на двукратное введение по 10 мг. Микронизированный прогестерон назначали интравагинально по 100–200 мг 2 р/сут. Вопрос о прекращении гормональной терапии в дальнейшем (после выписки из стационара) решал врач акушер-гинеколог женской консультации, опираясь на известные Клинические рекомендации (протокол) [6].

В 1-ю группу проспективного исследования были включены 63 пациентки, которым в состав комплексной терапии, помимо гормональной поддержки (дидрогестерон или микронизированный прогестерон), на основании лабораторных данных при установленной гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания был включен препарат эноксапарин натрия (Клексан®). Препарат назначали подкожно в низких профилактических дозах в течение двух и более недель. При выборе дозировки ориентировались на приложение 6 Клинических рекомендаций (протокол) «Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии», утвержденное Министерством здравоохранения РФ 27.05.2014 за №15-4/10/2-3792 [7]. Согласно данному нормативному документу, при массе тела пациентки менее 50 кг ей вводили подкожно 1 р/сут 20 мг эноксапарина натрия, при массе тела 51–90 кг доза вводимого препарата составляла 40 мг. Во 2-ю группу ретроспективного исследования вошли 37 пациенток, ранее находившихся на стационарном лечении с аналогичным диагнозом: «Начавшийся выкидыш», которым, помимо гормональной поддержки, при поступлении с целью коррекции гемостаза назначали дипиридамол по 25 мг 3 р/сут.

Группы беременных были сопоставимы по возрасту: в первой группе средний возраст составил $29,2 \pm 1,3$; во второй группе – $28,1 \pm 1,5$ года ($p > 0,05$). Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы были сопоставимы и по другим анализируемым параметрам. Из экстрагенитальных заболеваний в 1-й группе встречались: хронический гастрит – у 9 (14,3%), хронический колит – у 7 (11,1%), хронический пиелонефрит – у 8 (12,7%) пациенток. Во 2-й группе хронический гастрит выявлен у 6 (16,2%), хронический колит – у 4 (10,8%), хронический пиелонефрит – у 5 (13,5%) обследованных беременных ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез: все обследованные пациентки были повторно беременные, нерожавшие и имели от 3 до 5 самопроизвольных выкидышей в анамнезе, каждый из которых сопровождался выскабливанием стенок полости матки. Гинекологический анамнез: дисфункция яичников репродуктивного возраста встречалась в 1-й группе в 7 (11,1%), во 2-й – в 5 (13,5%) наблюдениях ($p > 0,05$); эктопия шейки матки – у 10 (15,9%) и 6 (16,2%) пациенток соответственно ($p > 0,05$). Бактериальный вагиноз диагностирован в анамнезе почти у половины всех обследованных: у 30 (47,6%) и 17 (45,9%), кандидоз влагалища – у 17 (27,0%) и 10 (27,0%) пациенток ($p > 0,05$). От хламидийной инфекции ранее лечились 12 (19,0%) и 6 (16,2%) пациенток; от трихомонадной инфекции – 8 (12,7%) и 4 (10,8%) обследованных беременных ($p > 0,05$).

У всех обследованных пациенток ранее была диагностирована хроническая вирусная инфекция. Так, циркуляция антител класса IgG к ВПГ 1, 2, 6-го типов выявлена у 33 (52,4%) и 20 (54,0%) пациенток 1-й и 2-й групп; к ЦМВ – в 25 (39,7%) и 16 (43,2%); к ВЭБ – в 5 (7,9%) и 3 (8,1%) наблюдениях соответственно ($p > 0,05$). У трети обследованных пациенток первой и второй групп отмечалось наличие сочетанной хронической вирусной инфекции (ВПГ + ЦМВ; ВПГ + ВЭБ; ЦМВ + ВЭБ; ВПГ + ЦМВ + ВЭБ). Также в анамнезе была диагностирована транзиторно протекавшая папиллома-вирусная инфекция в 9 (14,2%) и 5 (13,5%) наблюдениях соответственно ($p > 0,05$). При микробиологических (бактериоскопическое и бактериологическое) исследованиях отделяемого из цервикального канала и со стенок влагалища при настоящей беременности были выявлены: бактериальный вагиноз – у 6 (9,5%) и 3 (8,1%); неспецифический кольпит – у 7 (11,1%) и 5 (13,5%); грибковый кольпит – у 5 (7,9%) и 4 (10,8%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). Методом ПЦР-диагностики отделяемого влагалища при данной беременности обнаружены: ВПГ 1-го, 2-го типов у 2 (3,2%) и 1 (2,7%); ЦМВ – у 3 (4,8%) и 2 (5,4%); *Chlamydia trachomatis* – у 2 (3,2%) и 1 (2,7%); *Ureaplasma urealyticum* – у 10 (15,9%) и 7 (18,9%); *Mycoplasma genitalium* – у 5 (7,9%) и 3 (8,1%) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). У большинства пациенток выявленная инфекция была в виде ассоциаций бактерий, вирусов, уреа- и микоплазм. Санацию влагалища, учитывая первый триместр беременности, проводили 0,01%-ным раствором мирамистина в течение 2 недель, обладающего широким спектром антибактериального,

противовирусного и противогрибкового действия. Далее пациенткам рекомендовали интравагинальное введение препарата с активированной глицирризиновой кислотой, имеющего иммуномодулирующие, противовирусные и противовоспалительные свойства. Данные препараты для местного применения при наличии показаний разрешены в первом триместре беременности.

Результаты и их обсуждение

Все беременные, включенные в исследование, имели привычное невынашивание беременности на фоне хронической вирусной инфекции. При анализе гемостазиограммы у них выявлены изменения в состоянии свертывающей системы крови в виде гиперкоагуляции, активации внутрисосудистого свертывания и/или гиперагрегации тромбоцитов. Результаты гемостазиограммы до коррекции гемостаза представлены в *таблице 1*.

цитов было нормальным в обеих группах: у пациенток 1-й группы оно составило $223,6 \pm 24,8 \times 10^9/\text{л}$, у пациенток 2-й группы – $238,6 \pm 11,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Изначальное отсутствие тромбоцитопении свидетельствовало об удовлетворительном состоянии сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Согласно современным представлениям, инфекционные агенты, особенно вирусы (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и др.), хламидии, микоплазмы, могут нарушать состояние свертывающей системы крови как при остром, так и при хроническом течении инфекционного процесса. При острой стадии заболевания данные микроорганизмы способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов и нарушению нормального влияния эндотелия на состояние свертывающей системы крови [3–5]. При острой ВПГ-инфекции или обострении хронической герпетической инфекции в начале беремен-

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы у обследованных пациенток до лечения

Показатели гемостазиограммы	1-я группа (n = 63)	2-я группа (n = 37)	Референсные интервалы для беременных в 1-м триместре
Фибриноген, г/л	$4,89 \pm 0,5$	$4,93 \pm 0,4$	1,8–4,7
Протромбиновое время, сек	$13,1 \pm 0,1$	$12,9 \pm 0,5$	11–16
Протромбин по Квику, %	$106,9 \pm 8,8$	$101,4 \pm 10,1$	80–120
МНО	$0,97 \pm 0,1$	$1,01 \pm 0,2$	0,8–1,2
АЧТВ, сек	$18,7 \pm 0,1$	$19,3 \pm 0,2$	20–40
Тромбоэластограмма (г+к), мм	$10,5 \pm 0,6 +$ $+ 5,6 \pm 0,2$	$12,5 \pm 2,0 +$ $+ 3,8 \pm 1,8$	21–27
Тромбоэластограмма (Ма), мм	$55,1 \pm 3,1$	$50,8 \pm 2,9$	40–48
Тромбоэластограмма (ИТП), у.е.	$24,4 \pm 1,8$	$20,7 \pm 2,7$	6–12
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	$65,8 \pm 2,9$	$70,3 \pm 3,1$	50–75
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	$78,4 \pm 1,5$	$76,9 \pm 1,1$	50–75
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	$63,8 \pm 5,1$	$68,0 \pm 8,1$	50–75
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	$85,2 \pm 3,8$	$80,1 \pm 1,7$	50–75
D-димер, мкг/л	$1385,8 \pm 84,6$	$1208,5 \pm 20,7$	10–550
Антитромбин III, %	$90,3 \pm 8,5$	$101,5 \pm 10,2$	75–125
РКМФ	отрицательный	отрицательный	отрицательный

Как видно из *таблицы 1*, у обследованных беременных отмечалась гиперкоагуляция по данным АЧТВ и ТЭГ; активация внутрисосудистого свертывания крови по данным D-димера и повышение ристомидин- и эпинефрин-агрегации тромбоцитов. Достоверных различий между группами не отмечено.

Также всем пациенткам проводили клинический анализ крови, где, помимо всех прочих показателей, обращали внимание на число тромбоцитов. Среднее число тромбо-

ности реализация иммунного ответа в организме беременной осуществляется преимущественно по Th1-типу. Повышение Th1-цитокинов (в т. ч. ИФН- γ) усиливает выработку простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, приводит к усилению сокращений миометрия и возможному выкидышу. Кроме того, цитокины Th1-пути усиливают выработку прокоагулянтов, переход протромбина в тромбин, образование тромбов в сосудах трофобласта [3, 4, 8]. А тромбин – это многофункциональная протеаза, которая

не только участвует в процессе свертывания крови и тромбообразовании, но и повышает сократительную активность гладкой мускулатуры, в том числе мышечного слоя стенки сосудов, кишечной стенки и миометрия. Зарубежные исследования показали, что при назначении ингибитора тромбина – гепарина снижается не только способность крови к свертыванию, но и уменьшается сократительная активность гладкой мускулатуры, в частности миометрия [8–10].

При хронической вирусной инфекции (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ; ВИЧ и др.) имеет место постоянная выработка и циркуляция противовирусных антител, что, в свою очередь, сопровождается активацией гемостаза и создает эффект тромбофилии [3, 11–14]. У беременных с хронической вирусной инфекцией уже в начале беременности может быть выявлена гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, не соответствующая сроку гестации, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности, что может в дальнейшем явиться предпосылкой к развитию синдрома ДВС крови и другим тяжелым акушерским осложнениям [5, 12]. Поэтому назначение антикоагулянтов для коррекции гемостаза таким пациенткам с современной точки зрения является патогенетически оправданным [11–13]. В акушерской практике в России, согласно Клиническим рекомендациям (протоколу) «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии», утвержденным Министерством здравоохранения РФ в 2014 г., по показаниям могут применяться низкомолекулярные гепарины: эноксапарин, далтепарин и надропарин в различных дозах: от низких профилактических до терапевтических [7].

В нашем исследовании мы использовали препарат эноксапарин натрия (Клексан®), так как это низкомолекулярный гепарин, произведенный путем деполимеризации из стандартного гепарина; химически – это гликозоаминогликан со средней молекулярной массой 4500 дальтон. В очищенной системе *in vitro* эноксапарин натрия обладает высокой антиХа-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой антиIIa- или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (AT-III), обеспечивая антикоагулянтную активность. Кроме антиХа-/IIa-активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает AT-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания: фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровотоке. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом [15]. Также, по данным клинических наблюдений в России и за рубежом, не отмечено отрицательного влияния данного препарата на плод и новорожденного. В сравнении с нефракционированным гепарином эноксапарин оказывает более слабое воздействие на деятельность тромбоцитов, на агрегацию и первичный гемостаз, поэтому на фоне его введения риск геморрагических осложнений достоверно ниже [15].

При назначении низких (профилактических) дозировок не вызывает сильного удлинения АЧТВ. Средняя максимальная антиХа-активность плазмы наблюдается через 3–5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0,2, 0,4, 1,0 и 1,3 антиХа МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 и 1,5 мг/кг соответственно. $T_{1/2}$ составляет 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата), но антиХа-свойства проявляются еще в течение 18 часов, поэтому данный препарат можно назначать 1–2 р/сут [15]. При назначении низких доз низкомолекулярного гепарина специальный контроль за показателями системы гемостаза и числом тромбоцитов не требуется [7]. В нашем исследовании всем пациенткам 1-й группы назначали эноксапарин в низких профилактических дозах.

Заслуживают внимания также данные [5, 12, 16], что низкомолекулярные гепарины обладают еще и противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет ингибирования лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, антицитокиновых свойств (подавление экспрессии ФНО- α) и подавления экспрессии тканевого фактора (TF) на эндотелии. Учитывая возможность наличия хронического эндометрита у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне хронической вирусной инфекции и обострения хронического эндометрита с началом имплантации плодного яйца, противовоспалительный эффект НМГ являются также полезным [9, 8, 16].

Физиологическая гиперкоагуляция обеспечивает оптимальные условия для плацентации, а в конце беременности и при родах (совместно с хорошей сократительной способностью миометрия) – надежный гемостаз и остановку кровотечения в раннем послеродовом периоде. Под тромбофилией (термин введен Эгбергом в 1965 г.) понимают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся склонностью к тромбозам сосудов и приводящие к ишемии органов. Согласно отечественной классификации, выделяют тромбофилии генетически обусловленные (первичные) и приобретенные (вторичные)

Все пациентки хорошо переносили назначенное лечение, не было констатировано побочного действия назначенных препаратов или тромботических осложнений. Некоторое транзиторное увеличение кровяных выделений из половых путей у половины пациенток первой группы расценивали как опорожнение ретрохориальной гематомы, что подтверждали данные повторного УЗИ, проводимого в динамике. Благодаря проводимому лечению сохранить желанную беременность удалось у 51 (80,9%) и 22 (59,4%) пациенток первой и второй групп соответственно ($p < 0,05$). Достоверно более низкий процент сохранения беременности во 2-й группе пациенток,

анализируемой ретроспективно, с нашей точки зрения, объясняется не совсем адекватно проводимой в прошлые годы коррекцией гемостаза у пациенток с имеющимися гиперкоагуляцией и активацией внутрисосудистого свертывания крови. От назначения антикоагулянтов беременным в ретроспективно оцениваемой группе лечащих врачей сдерживало наличие кровяных выделений из половых путей. Пациенткам этой группы после внутривенного введения транексамовой кислоты назначали препарат дезагрегантного действия дипиридамола, который расценивали как менее опасный в плане геморрагических осложнений [17]. Однако, как показал анализ гемостазиограммы, коррекции коагуляционного звена гемостаза при назначении дипиридамола у большинства пациенток не отмечалось, что увеличивало риск тромбоза сосудов хориона с прогрессирующей его отслойкой. Потери беременности отмечались в подавляющем большинстве случаев в первые трое суток от начала лечения. Вместе с тем при сравнении результатов лечения обследованных нами пациенток с результатами лечения пациенток с аналогичным диагнозом 7–10 лет назад, по данным годовых отчетов, видно, что полученные результаты сохранения беременности (в 1-й группе – 80,9%; во 2-й – 59,4%) достоверно выше, чем при полном отсутствии коррекции гемостаза. Данные архива клиники свидетельствуют, что сохранить беременность в гинекологическом стационаре, оказывающем экстренную помощь

при начавшемся выкидыше, удавалось лишь у 46–50% пациенток, поступавших с данным диагнозом.

Повторное исследование состояния гемостаза выполнено у пациенток, продолжавших лечение, направленное на сохранение беременности, через 2 недели от начала проведения комплексной терапии. Результаты гемостазиограммы представлены в *таблице 2*.

При циркуляции антител к вирусу простого герпеса (ВПГ 1, 2, 6-го типов), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и другим у беременных отмечается нарастание гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов темпами, опережающими физиологические изменения гемостаза при беременности

При сравнении результатов гемостазиограммы у обследованных нами пациенток, получавших лечение, направленное на пролонгирование беременности (*табл. 2*), видны достоверные различия между группами по показателям АЧТВ, ТЭГ и D-димера, которые свидетельствуют о снижении активации внутрисосудистого свертывания и гиперкоагуляции в 1-й группе пациенток, получавших низкомолекулярный гепарин, по сравнению со 2-й группой пациенток, получавших дипиридамола.

Таблица 2. Показатели гемостазиограммы через 2 недели от начала лечения

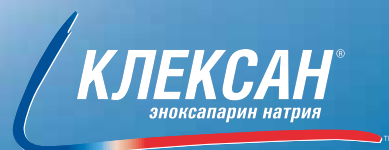
Показатели гемостазиограммы	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	Референсные интервалы для беременных в 1 триместре
Фибриноген, г/л	4,4 ± 0,3	4,8 ± 0,1	1,8–4,7
Протромбиновое время, сек	14,2 ± 0,5	15,9 ± 0,1	11–16
Протромбин по Квику, %	100,2 ± 3,8	90,1 ± 6,4	80–120
МНО	0,8 ± 0,1	0,91 ± 0,2	0,8–1,2
АЧТВ, сек	22,7 ± 0,2*	18,1 ± 0,1	20–40
Тромбоэластограмма (г+к), мм	18,5 ± 0,1 + + 8,0 ± 0,3*	14,5 ± 1,9 + + 5,8 ± 0,8	21–27
Тромбоэластограмма (Ма), мм	45,1 ± 1,8*	50,8 ± 0,1	40–48
Тромбоэластограмма (ИТП), у.е.	14,4 ± 0,8*	24,4 ± 1,7	6–12
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	63,9 ± 0,9	60,3 ± 0,1	50–75
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	70,4 ± 0,5	66,9 ± 3,4	50–75
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	60,0 ± 0,3	58,0 ± 2,4	50–75
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	68,0 ± 0,8	70,1 ± 0,3	50–75
D-димер, мкг/л	785,8 ± 84,6*	1128,5 ± 40,5	10–550
Антитромбин III, %	100,2 ± 9,0	109,5 ± 10,2	75–125
РКМФ	отрицательный	отрицательный	отрицательный

* Достоверные различия между группами пациенток (p < 0,05).

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ¹⁻³

Клексан® – низкомолекулярный гепарин

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 500 миллионов пациентов³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60, 80, 100 мг эноксапарина натрия.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 или 40 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: при высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при однократном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное болюсное введение. Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу), недавно перенесенный геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом в условиях *in vitro* на антитромбоциттарные антитела в присутствии эноксапарина натрия; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокардите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в терапевтических дозах. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечений. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. До сих пор нет общего мнения по коррекции дозы. Этих пациентов следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). Чрескожная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоциттарными препаратами) возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и период грудного вскармливания:** применять Клексан® во время беременности следует только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения (в том числе желудочно-кишечные, внутримозговые), гематомы, боль и отек в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд. Повышенные активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамин сульфата. 1 мг протамин сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). Регистрационный номер: П/Н 014462/01. **Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.**

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=enoxyarin> Последний доступ: 01.12.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, пер. уд. П N014462/01-150916. 3. http://en.sanofi.com/Images/45889_Sanofi_20_F_2015_V2.pdf Последний доступ: 18.01.2017.

Препарат дипиридамола, как известно, на коагуляционное звено гемостаза не действует, но имеет дезагрегантные, сосудорасширяющие и иммуномодулирующие свойства, которые могут положительно влиять на изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене свертывающей системы крови [17]. Как видно из представленной *таблицы 2*, у пациенток 2-й группы, получавших дипиридамола, агрегация тромбоцитов действительно нормализовалась, если сравнить эти показатели с таковыми до начала лечения. Вместе с тем отмечена нормализация степени агрегации тромбоцитов и в 1-й группе пациенток, которые получали низкомолекулярный гепарин, так как данный препарат, согласно инструкции, помимо антикоагулянтного, проявляет и слабое дезагрегантное действие (*табл. 2*). Важно отметить отсутствие выраженных подкожных гематом в местах введения надрупина кальция у пациенток, получавших данный препарат в низких профилактических дозах, что свидетельствует о мягком действии, не сопровождающемся выраженной гипокоагуляцией. Форма выпуска эноксапарина в шприце с тонкой иглой позволяет пациенткам после предварительного инструктажа при необходимости самостоятельно вводить назначенный врачом препарат в амбулаторных условиях. Среди наших пациенток почти половина беременных были выписаны домой с рекомендациями продолжить введение низкомолекулярного гепарина в амбулаторных условиях с последующим контролем гемостазиограммы через 2 недели. Также всем пациенткам рекомендовали в ближайшее время провести обследование для исключения наследственной и приобретенной тромбофилии высокого риска: мутации фактора V (Leiden), фактора II (протромбин, G20210A), наследственного дефицита анти-тромбина III, протеинов C, S, антифосфолипидного синдрома. При выявлении у пациенток наследственной тромбофилии высокого риска или антифосфолипидного синдрома им показано назначение НМГ всю беременность и 6 недель после родов [7, 18]. При отсутствии наследственной тромбофилии высокого риска или АФС курс НМГ, с нашей точки зрения, у пациенток с диагностированной гиперкоагуляцией и активацией внутрисосудистого свертывания на фоне хронической вирусной инфекции может быть кратковременным (но не менее 14 дней).

Согласно современным представлениям, инфекционные агенты, особенно вирусы (ВПГ 1, 2, 6-го типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и др.), хламидии, микоплазмы, могут нарушать состояние свертывающей системы крови как при остром, так и при хроническом течении инфекционного процесса

Кроме обследования на наличие тромбофилии высокого риска, пациенткам с привычным невынашиванием мы также рекомендовали определение уровня гомоцистеина в крови. Повышение уровня гомоцистеина более

10 мкмоль/л в первом триместре беременности, по данным многих зарубежных и отечественных исследований, может приводить к порокам развития у плода, а также способствовать тромбированию сосудов хориона, что может способствовать самопроизвольному выкидышу. Наши исследования показали, что хроническая вирусная инфекция у беременных может сочетаться с гипергомоцистеинемией легкой или средней степени тяжести [19, 20]. Согласно рекомендациям ВОЗ и FIGO (2015), а также приказу Минздрава России №572 [21, 22],

При острой ВПГ-инфекции или обострении хронической герпетической инфекции в начале беременности реализация иммунного ответа в организме беременной осуществляется преимущественно по Th1-типу

всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки (2–3 мес.) в течение всей беременности и лактации рекомендуется принимать 400 мкг фолиевой кислоты. Пациенткам и их партнерам, относящимся в группу умеренного риска по развитию пороков нервной трубки и сердца у плода, а также пациенткам с легкой гипергомоцистеинемией следует рекомендовать 800–1 000 мкг/сут фолиевой кислоты начиная за 2–3 мес. до наступления беременности [19, 22]. Для коррекции уровня гомоцистеина таким беременным можно рекомендовать, например, поливитаминно-минеральный комплекс Витрум пренатал форте, который содержит сбалансированный комплекс витаминов группы В (В2, В6, В9, В12) в оптимальных дозировках и полный комплекс антиоксидантов, он подходит для длительного непрерывного приема в комплексной профилактике тромбозов сосудов. Доза фолиевой кислоты в данном лекарственном препарате составляет 800 мкг, что достаточно для купирования легкой гипергомоцистеинемии. Беременным высокого риска, у которых (или их партнеров) в анамнезе уже выявлялись пороки нервной трубки у плода или тяжелая гипергомоцистеинемия, допустимо применение лечебных доз фолатов в суточной дозе до 4 000 мкг (до 1 000 мкг в составе витаминно-минеральных комплексов и 3 000 мкг в виде «чистой» фолиевой кислоты) [20, 22].

В последние годы получены также убедительные данные о влиянии тромботической микроангиопатии на развитие акушерской патологии как в первой, так и во второй половине беременности. Доказано, что у определенной части беременных тромботическая микроангиопатия связана с имеющимся в организме дефицитом магния [23, 24]. Есть сведения о пользе назначения пациенткам с дефицитом магния до и во время беременности препарата цитрата магния, который обладает, помимо всех известных полезных свойств, легким антиагрегантным эффектом, необходимым для профилактики тромботической микроангиопатии [23, 24].

Повторные микробиологические исследования, проведенные в обеих группах обследованных пациенток после окончания санации влагалища, свидетельствовали об эффективности проведенной терапии и наличии нормоценоза влагалища у 60 (95,2%) и 35 (94,6%) пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно. Дисбиоз влагалища отмечен у пациенток, самостоятельно прервавших лечение, поэтому им была назначена санация влагалища повторно.

Таким образом, при назначении комплексного лечения беременным с привычным невынашиванием на фоне хронической инфекции, целесообразно учитывать данные исследования гемостаза, так как система свертывания крови чутко реагирует на наличие в организме инфекции и воспалительного процесса. Чаще всего при этом отмечается гиперкоагуляция и активация внутрисосудистого свертывания, что приводит к тромбированию сосудов хориона, а активация провоспалительного цитокинового звена способствует отслойке плодного яйца от стенки матки. Адекватно назначенная коррекция гемостаза (НМГ – при гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания, дезагреганты – при гиперагрегации тромбоцитов) сохраняет возможность адекватного кровоснабжения плодного яйца.

При выборе НМГ необходимо быть уверенным в предсказуемом действии препарата.

Так в сравнительных клинических исследованиях оригинального эноксапарина и его биоаналогов показано, что воспроизведенные препараты по-разному расщепляются гепариназой, а это свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, входящих в их состав, обладают неодинаковой анти-Ха активностью, поразному влияют на высвобождение ингибитора тканевого фактора и активацию тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза. Биоаналоги продемонстрировали существенные отклонения от оригинального препарата в способности ингибировать образование фибринового тромба и генерацию тромбина, а также в иммуногенности [25]. Также можно надеяться и на неспецифические противовоспалительные (иммуномодулирующие) свойства современных НМГ и дезагрегантов, столь необходимые пациенткам с привычным невынашиванием на фоне хронических вирусных инфекций. Поэтому комплексная терапия, направленная на сохранение беременности при угрожающем или начавшемся выкидыше, включающая гормональную поддержку и коррекцию гемостаза, а также витаминотерапию и препарат магния, может расцениваться как патогенетическая, обладающая явными преимуществами перед симптоматической терапией или выжидательной тактикой, и имеет право на более широкое применение в практическом здравоохранении.



ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 57, 180-212.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. М.: изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2014. с. 51-1044, с. 216.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихин К.Н. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. *Проблемы репродукции*, 2009, 15(1): 25-35.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.И., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(1): 1-6.
5. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. Изд-во «Триада-Х». М., 2004. 80с.
6. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. 32 с.
7. Профилактика венозных тромбозов и осложнений. Клинические рекомендации (Протокол). М., 2014. 32с.
8. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation network of hormones, cytokines, and growth factors. *J. Endocrinol.*, 2011, 210: 5-14.
9. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2013, 68(6): 445-466.
10. Fitzgibbon J, Morrison JJ, Smith TJ et al. Modulation of human uterine smooth muscle cell collagen contractivity by thrombin, Y-27632, TNF- α and indomethacin. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2009, 10: 1186.
11. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмуллина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? *Журнал акушерства и женских болезней*, 2010, LIX(1): 18-30.
12. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: МИА, 2006. 470с.
13. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 536 с.
14. Юдаев В.Н., Серова О.Ф., Трифонова И.А. и др. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь. *Вестник последипломного медицинского образования*, 2010, 1: 36-38.
15. Инструкция по применению клексана. Доступно 15.06.17. по: https://www.vidal.ru/drugs/clexane_9446.
16. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomized multicentre trial. *Thromb. Haemostasis.*, 2011, 105: 295-301.
17. Инструкция по применению курантила. Доступно 15.06.17. по: https://www.vidal.ru/drugs/curanlyl_n_25_428.
18. Sater MS, Finam RR, Abu-Hijleh FM et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein 1 and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestation weeks. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2012, 163: 170-174.
19. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ*, 2014, 22(1): 27-34.
20. Озолина Л.А., Кашежева А.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией. *Гинекология*, 2013, 2: 67-70.
21. Приказ Министерства здравоохранения России от 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» №572, с.46. Доступно 15.06.17. по: <https://www.base.garant.ru/70352632>.
22. Стуров В.Г. Стратегия фолатной профилактики репродуктивных потерь: от прегравидарной подготовки к рациональному ведению беременности. Тезисы III Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (9-11 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург). М.: Status Praesens, 2017: 68-69.
23. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 8: 10-15.
24. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*, 2014, 8(2): 6-10.
25. Зырянов С.К. и соавт. *Терапевтический Архив* 2016; 12: 119-125

О.Н. БЕСПАЛОВА¹, д.м.н., Г.С. САРГСЯН²¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург²Тосненская клиническая межрайонная больница, Ленинградская область

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ

ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И КОРОТКОЙ ШЕЙКЕ МАТКИ

Преждевременные роды (ПР) – одна из самых важных проблем современного акушерства. Этиология преждевременных родов многофакторная и включает в себя как материнские, так и плодовые осложнения на фоне действия функционально ослабленных вариантов множества генов, поэтому преждевременные роды рассматривают как большой акушерский синдром. Один из анатомических компонентов данного синдрома является шейка матки. Часто при одноплодной беременности единственным достоверным прогностическим маркером угрожающих ПР является несвоевременное созревание шейки матки на фоне маточной активности.

Выбор метода коррекции короткой шейки матки зависит от клинической ситуации, анамнеза, сроков гестации, числа плодов, данных цервикометрии, гинекологического осмотра, угрозы прерывания беременности, опыта врача. Установка акушерских пессариев является перспективным, безопасным, простым методом лечения и профилактики ИЦН и угрозы прерывания беременности во II и III триместрах. Стратегия широкого использования пессариев у беременных из групп высокого риска позволяет снизить частоту преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: преждевременные роды, короткая шейка матки, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), акушерский пессарий, трансвагинальное УЗИ.

O.N. BESPALOVA¹, MD, G.S. SARGSYAN²¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott Saint Petersburg²Tosno Clinical Interdistrict Hospital, Leningrad Region, Tosno

THE EFFECTIVENESS OF THE OBSTETRIC PESSARY FOR THREATENING PRETERM BIRTH AND SHORT CERVIX

Preterm birth is one of the most important problems of modern obstetrics. The etiology of preterm birth is multifactorial, including the maternal and fetal complications, on the background of functionally vulnerable variants of many genes, therefore preterm birth is considered as the big obstetric syndrome. One of the anatomical components of the syndrome is the uterine cervix. Frequently, in singleton pregnancy, single-most reliable prognostic marker is the untimely maturation of the cervix due to increased uterine contractile activity.

The selection of correction method for the short cervix relies on the clinical conditions, history, gestational age, number of fetuses, cervicometry data, gynecological examination data, threatening preterm birth or pregnancy loss, and the experience of the physician. Insertion of obstetric pessary is a promising, safe, simple method for treatment and prophylaxis of cervical insufficiency and threatened termination of pregnancy in II and III trimesters. The strategy of broad use of pessaries in the group of high-risk pregnant women allows to reduce the frequency of preterm birth and improve perinatal outcomes.

Keywords: premature birth, short cervix, cervical incompetence (CI), obstetric pessary, transvaginal ultrasound.

Актуальность. Преждевременные роды (ПР) – одна из самых важных проблем современного акушерства, т.к. они являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всех странах мира [1–7]. По оценкам ВОЗ, 15 млн детей ежегодно рождаются преждевременно, и это число растет. Осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет. Так, в 2013 г. ПР привели почти к одному миллиону случаев смертей, при этом три четверти таких детей можно было бы спасти с помощью разработанных эффективных мер, даже при отсутствии отделений интенсивной терапии. В 184 странах частота преждевременных родов варьируется от 5% до 18% от числа рожденных детей [8]. Доказано, что риски повторного преждевременного прерывания беременности высоки. Если предыдущая беременность пре-

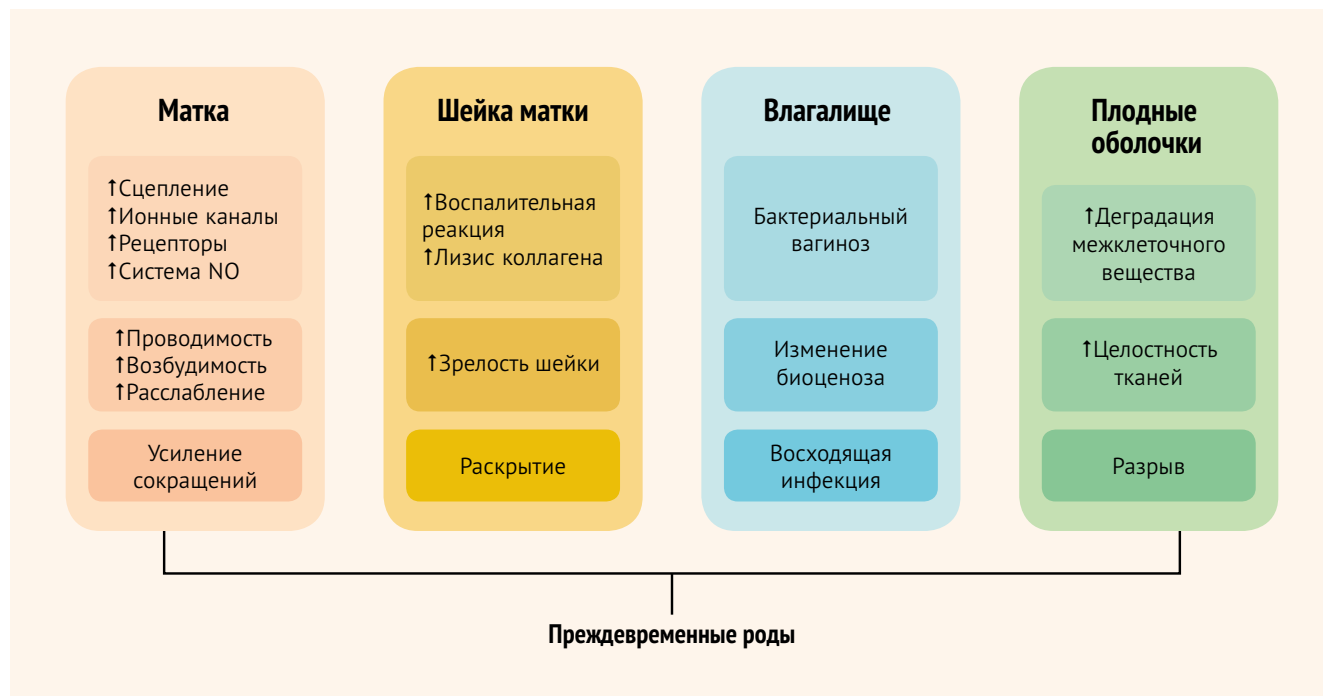
рывалась в сроке 23–28 недели, то в 25% случаев и последующая беременность прервется до 28-й недели без коррекции причин [9]. А после прерывания беременности во II триместре риск потери последующей возрастает в 10 раз [10].

Этиология преждевременных родов многофакторная и включает в себя как материнские, так и плодовые осложнения на фоне действия функционально ослабленных вариантов множества генов, поэтому преждевременные роды рассматривают как большой акушерский синдром [11]. В 2003 г. была создана Международная рабочая группа по изучению преждевременных родов (PREBIC, www.prebic.net), в которую вошли ведущие ученые, клиницисты, эпидемиологи разных стран. Главная задача этой группы – это совместный поиск и обмен информацией о возможных причинах, патогенезе, диагностике

и разработка эффективных методов профилактики и лечения ПР. Так, за 14 лет было исследовано около 80 генов (проект «Геном преждевременных родов» (PGP)) и 115 потенциальных биомаркеров (проект «Биомаркеры преждевременных родов» (PBP)).

В настоящее время в акушерстве используются различные диагностические тесты для выявления пациенток высокого риска развития ИЦН и преждевременных родов, обладающие различной степенью точности и специфичности, но в практике в большинстве случаев диагноз

Рисунок 1. Основные изменения в организме беременной



Одним из анатомических компонентов данного синдрома является шейка матки (рис. 1). Часто как при одноплодной, так и при многоплодной беременности единственным достоверным прогностическим маркером угрожающих ПР является несвоевременное созревание шейки матки на фоне маточной активности (Romero R., 2011). Однако, когда патологические изменения шейки матки предшествуют маточным сокращениям или разрыву плодных оболочек, это определяется как клинический признак истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). То есть фактически в акушерской практике описаны два пути преждевременного прерывания беременности. Первый, когда на фоне маточных сокращений структурно изменяется шейка матки и развивается клиническая картина родов. И второй – для которого характерно размягчение, расширение и укорочение шейки матки до 37-й недели гестации при отсутствии угрозы прерывания. При этом клиника стерта и обычно проявляется с безболезненной, прогрессивной дилатации шейки матки, которая приводит к пролапсу, инфицированию и преждевременному разрыву плодных оболочек, прерыванию беременности или преждевременным родам [12–16]. И если единственной причиной 30% преждевременных родов является ИЦН, то около 40% всех преждевременных родов сопровождается несвоевременным созреванием шейки матки на фоне схваток [17, 18].

угрожающих ПР ставится на основании жалоб и клинических данных (табл. 1) [19].

И если к основным прогностическим маркерам ПР, согласно письму Минздрава России от 02.10.2015 №15-4/10/2-5803 «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах», относят только: 1) определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ (<2,0–2,5 см); 2) определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном канале, а для диагностики активных преждевременных родов – регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения), динамические изменения со стороны шейки матки, ПСИФР-1 в цервикальном канале, то для постановки диагноза ИЦН во время беременности трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия является «золотым стандартом», т. к. позволяет более точно визуализировать область внутреннего и наружного зева, измерить длину шейки матки, определить формы и степени расширения внутреннего зева и цервикального канала и помогает избежать многих ошибок трансабдоминального измерения [20–22].

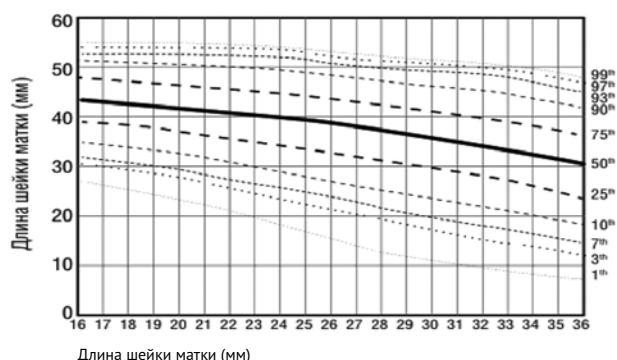
В РФ согласно клиническим протоколам всем пациенткам рекомендовано проводить однократно цервикометрию на ультразвуковом скрининге II уровня в 19–21-ю

неделю. Однако это касается пациенток низкого риска развития ИЦН и ПР. В группах высокого риска первое измерение шейки матки целесообразно проводить в сроке 15–16 недель, а затем каждые 2 недели или каждые 7 дней (если длина шейки матки < 25-го процентиля).

Таблица 1. Прогнозирование преждевременных родов

Метод	Точность
Оценка беременной своих ощущений	Низкая
Кардиотокография (мониторинг сокращений матки с помощью наружного датчика)	Непостоянная
Ультразвуковое и доплерометрическое исследование плода	Различная
Пальпаторный контроль сокращений матки в сочетании с вагинальным исследованием шейки матки	Умеренная
Динамический контроль за состоянием шейки	Умеренная
Контроль внутриматочного давления	Высокая
Трансвагинальное УЗИ шейки матки	Высокая отрицательная прогностическая ценность
Определение фетального фибронектина	Высокая отрицательная прогностическая ценность
Определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). Экспресс-тест Actim Partus	Высокая отрицательная прогностическая ценность
Определение плацентарного α -микроглобулина (ПАМГ-1). Экспресс-тест PartoSure	Высокая отрицательная прогностическая ценность

Рисунок 2. Длина шейки матки в зависимости от срока гестации



В проспективном исследовании Salomon U et al., 2009, измеряли трансвагинальным датчиком длину шейки матки при одноплодной беременности в рамках рутинного дородового наблюдения в течение 3 лет. Для более

точной оценки цервикометрии использовали 2 функциональные пробы (фундальную и с изменением положения тела: лежа – стоя). Измерения проводились в сроке гестации 16–36 недель, и только одно измерение за беременность было использовано для анализа. Было проведено 6 614 измерений длины шейки матки. Согласно шкале, длина шейки матки менее 25 мм является основным диагностическим критерием диагноза ИЦН, у пациенток с таким параметром чрезвычайно высок риск преждевременного прерывания беременности [23]. Длина шейки матки зависит от срока гестации. Так, в 20 недель 38 мм – это тоже короткая шейка матки, что может являться нормой в 36 недель. Шкала Salomon – лучший выбор для врача, она определяет нормы длины шейки матки в разные сроки гестации (рис. 2).

Терапия угрожающих преждевременных родов включает в себя несколько этапов: это и фармакологическая регуляция сократительной функции матки, и коррекция несостоятельности шейки матки, и санация сопутствующей инфекции и бактериального вагиноза, и охранительный режим, и стрессотерапия, а также профилактика дистресс-синдрома плода. Накопленный отечественный и зарубежный опыт свидетельствует о том, что на сегодняшний день, несмотря на пропагандируемую монотерапию угрозы преждевременных родов, эффективное подавление сократительной деятельности матки и дальнейшее пролонгирование беременности возможно только с использованием комплексного подхода (рис. 3).

В настоящее время используются два основных способа коррекции несостоятельности шейки матки и ИЦН: хирургический и консервативный. К хирургическому относится трансвагинальный и трансабдоминальный серкляж, а к консервативному – соблюдение постельного режима, токолитическая, гормональная терапия, установка акушерского pessaria. Эффективность этих методов, исходы беременностей в результате их применения широко обсуждаются в зарубежной и отечественной литературе.

В последнее время в разных странах широко применяются акушерские pessaries для профилактики преждевременных родов у беременных с короткой шейкой матки. В современном акушерстве история pessaries берет начало с 1950 г. Согласно первым сообщениям, для предотвращения преждевременных родов были использованы модели pessaries для лечения пролапса гениталий. В конце 1970-х гг. Hans Arabin в Западной Германии разработал круглый конусообразный АП, сделанный из гибкого силикона. Дизайн этого pessaria впервые был опубликован в главе книги Kubli и Arabin (1982) со следующим кратким комментарием: «Pessaries имеют преимущество в том, что *не требуют анестезии* и что установка и удаление их легка, но до сих пор нет контролируемых исследований, чтобы доказать их эффективность» [24]. Через 10 лет в 1991 г. было опубликовано полное описание pessaries Н. Arabin и использования их в лечебных целях [25].

Методика применения АП проста: установить его может любой врач акушер-гинеколог, при этом не требуется анестезия, процедура легко переносится пациентками, поэтому установка АП возможна как в стационаре, так и на

амбулаторном приеме. Например, в США, несмотря на отсутствие специальной подготовки по установке АП, 86% гинекологов используют его в повседневной практике [26, 27].

Установка пессариев возможна в разные сроки гестации от 14 до 34 недель.

Если противопоказаний к наложению хирургического серкляжа достаточно много, то установка акушерского пессария невозможна при излитии околоплодных вод, кровянистых выделениях, выраженных кольпитах, цервицитах и пролабировании плодного пузыря.

Первоначально описанные эффекты АП были основаны на данных клинических обследований и трансабдоминальной сонографии, проведенной в 1988 г., в последующем эти данные были подтверждены при трансвагинальном УЗИ [25, 28, 29].

В 1990 г. Quaas et al. [30] в своем исследовании у 107 пациенток использовали пессарий вместо хирургического серкляжа для лечения и профилактики ИЦН и преждевременных родов. У 92% женщин беременность удалось сохранить до 36-й недели гестации при отсутствии осложнений. В дальнейшем в других работах было описано «положительный» эффект пессария при одноплодной беременности [30–35].

Acharya et al. (2006) продемонстрировали клинические случаи в неотложных ситуациях у пациенток с дилатацией наружного зева и пролабированием плодного пузыря, у которых установка АП приводила к закрытию шейки матки [31].

Два обзора (2000, 2009) и один Cochrane-обзор (2010) суммировали ранние исследования об эффективности АП Agarwal во время беременности [36–38].

За последние 7 лет опубликовано более 80 научных работ, метаанализов, посвященных эффективности применения акушерского пессария в различных группах беременных с угрозой прерывания и с короткой шейкой матки. Было показано, что у беременных из групп высокого риска установка акушерского пессария позволяет снизить частоту преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы [39, 40].

Цель нашей работы: оценить эффективность применения АП у беременных с одноплодной беременностью при угрожающих преждевременных родах и с короткой шейкой матки.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 беременных с одноплодной беременностью при сроке гестации от 16 до 32 недель с короткой шейкой матки. Главным

Рисунок 3. Терапия преждевременных родов



критерием включения для установки АП была длина шейки матки ≤ 38 мм ($<25\%$).

Всем пациенткам проводилась трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, при которой измеряли длину шейки матки, ширину цервикального канала и внутреннего зева. Данные цервикометрии подтверждали данными вагинального осмотра и оценки структурных изменений шейки матки и учитывали данные анамнеза по шкале Штейнбергера (рис. 4). Пессарий устанавливали при сумме баллов 5 и более.

Рисунок 4. Критерии включения для установки акушерского пессария

Признаки	Оценка в баллах		
	0	1	2
Расположение шейки матки	Резко кзади	Кзади	Центрально
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая
Расположение предлежащей части плода	Над входом в малый таз	Прижата к входу в малый таз	Сегментом во входе в малый таз
Длина шейки матки по УЗИ (трансвагинальное)	Норма	3–2 см	2 см и менее
Внутренний зев по УЗИ (трансвагинальное)	Сомкнут	Менее 0,9 см	0,9 см и выше
Гиперандрогения во время беременности	Нет	–	Выявлена
Поздний самопроизвольный выкидыш, ИЦН в анамнезе	Нет	Один	Два и более, ИЦН

До установки пессария проводилось микробиологическое исследование – мазок на биоценоз и посев на флору из влагалища. Условия для установки АП: степень чистоты мазка I–III и отсутствие в посевах *Streptococcus* *gr. B*. Каждые 2 недели после установки АП пациентки самостоятельно контролировали тестом рН-баланс среды влагалища и при $\text{pH} > 4,5$ проводили санацию. Профилактика ПР была комплексная и зависела от выраженности симптомов и срока гестации: охранительный режим, токолитики (антагонисты Са-каналов/донаторы оксида азота), синтетический прогестерон, физиотерапевтические процедуры. Пессарий устанавливали после купирования маточной активности. Также всем пациенткам проводилась профилактика дистресс-синдрома плода.

Из 13 возможных вариантов акушерских пессариев выбор проводили согласно таблице подбора, разработанной Сичиновой Л.Г. (рис. 5).

Критериями исключения для использования акушерского пессария были:

1. Заболевания, при которых пролонгирование беременности противопоказано.
2. Воспалительные заболевания влагалища, шейки матки и наружных половых органов, а также инфекция мочевыводящих путей (после антибактериального лечения).
3. Разрыв плодных оболочек.
4. Рецидивирующие кровянистые выделения из половых путей.
5. Пролабирование плодного пузыря.

Досрочно АП удалили при преждевременном излитии околоплодных вод и при развитии родовой деятельности. При отсутствии показаний для досрочного удаления АП был удален после 37-й недели.

Статистическая обработка полученных данных включала пакет прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0 (Statsoft, Inc. USA), Microsoft Excel, Microsoft Word (Microsoft Corporation, USA) с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Манна – Уитни. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 100 беременных, у которых по данным цервикометрии шейка матки была ≤ 38 мм ($<25\%$) согласно шкале Salomon. Для постановки акушерского пессария также учитывались параметры шкалы Штейнбергера, а именно наличие суммы баллов 5 и более.

На первом этапе все 100 пациенток были разделены на 3 группы в зависимости от длины шейки матки: в 1-ю группу вошли 13 пациенток с длиной шейки матки ≤ 15 мм, 2-ю группу составили 43 беременных с шейкой матки 16–25 мм, и в 3 группу включены 44 пациентки с шейкой матки более 26 мм – до 38 мм ($<25\%$). Всем женщинам был установлен акушерский пессарий. Пациентки 3 групп были сопоставимы по возрасту, сроку беременности, особенностям акушерско-гинекологического анамнеза, характеру экстрагенитальной и акушерской патологии. Средний возраст пациенток составил $32,3 \pm 3,2$ года. Срок беременности постановки акушерского пессария составил у женщин 1-й группы $20,8 \pm 0,9$ недели, 2-й группы – $22,8 \pm 0,4$ недели, 3-й группы – $24,9 \pm 1,2$. У пациенток всех групп отмечен высокий уровень соматической (54,8%) и гинекологической патологии (79,4%). Изучение анамнеза обследованных женщин

показало отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте и характеру экстрагенитальной и гинекологической патологии.

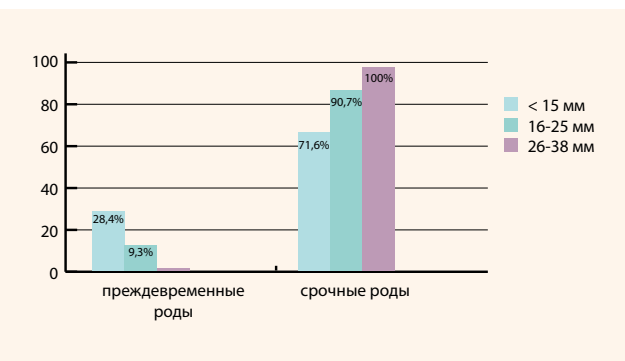
Практически у всех женщин беременность протекала с осложнениями. Среди осложнений беременности на первом месте стояла перманентная угроза прерывания беременности (69,2% беременных 1-й группы, 53,5% беременных 2-й группы и 100% пациенток 3-й группы) и ИЦН (29,8% беременных 1-й группы, 46,5% – 2-й группы).

Во всех группах частота преждевременных родов была 9%, и все они произошли в сроке после 34-й недели. Частота преждевременных родов достоверно отличалась в 3 группах и зависела от длины шейки матки (рис. 6)

На втором этапе все пациентки также были разделены на 3 группы в зависимости от срока гестации, при котором была диагностирована короткая шейка матки и установлен акушерский пессарий. В группу А вошли 19 беременных при сроке гестации 16–22 недели, в группу В – 40 пациенток при сроке гестации 23–28 недель, а в группу С – 41 женщина со сроком гестации с 29-й до 33-й недели (табл. 2).

Пациентки 3 групп с короткой шейкой матки вне зависимости от срока гестации были сопоставимы по возрасту, числу беременностей, частоте самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в анамнезе. При этом достоверно отличались по количеству медицинских аборт: в группе А их частота была 6,4% от всех беременностей, в группе В в 2,5 раза чаще, а в группе С в 5,5 раза чаще ($p < 0,05$).

Рисунок 6. Исходы родов у пациенток с акушерскими пессариями в зависимости от длины шейки матки



У большинства обследованных беременных структурные изменения шейки матки (укорочение, размягчение, раскрытие внутреннего зева) произошли на фоне угрозы прерывания беременности (маточной активности). При этом в группе А это происходило у каждой третьей беременной, в группе В – у 75% пациенток, а в группе С – у каждой второй ($p < 0,05$). Однако диагноз ИЦН ставился намного чаще во всех группах, т.к. диагностированная короткая шейка матки на фоне угрозы прерывания интерпретировалась как истмико-цервикальная недостаточность. Хотя классическое определение ИЦН подразумевает отсутствие маточной активности/тонуса. Средний срок гестации, при котором устанавливали акушерский

Рисунок 5. Таблица подбора размеров пессария в II триместре

Клинические ситуации, включая трансвагинальную сонографию	Наружный диаметр (мм)		Высота (мм)				Внутренний диаметр (мм)	
	65	70	17	21	25	30	32	35
Короткая шейка, 2-й триместр, одноплодная, нет конизации, первые роды	✓			✓			✓	
Короткая шейка, 2-й триместр, одноплодная, нет конизации, повторные роды		✓					✓	
Короткая шейка, 2-й триместр, одноплодная, конизация, первые роды	✓							✓
Короткая шейка, 2-й триместр, одноплодная, конизация, повторные роды		✓						✓
Короткая шейка, 2-й триместр, многоплодная, нет конизации, первые роды	✓				✓		✓	
Короткая шейка, 2-й триместр, многоплодная, нет конизации, последующие роды		✓			✓		✓	
Короткая шейка, 2-й триместр, многоплодная, конизация, первые роды	✓				✓			✓
Короткая шейка, 2-й триместр, многоплодная, конизация, повторные роды		✓			✓			✓
Короткая шейка, 2-й триместр, V или U форма внутреннего зева		✓	✓					✓

пессарий, отличался в 3 группах и являлся главным критерием формирования групп. Длина шейки матки по данным трансвагинального УЗИ и вагинального осмотра не отличалась между группами. Но обращает внимание, что данные цервикометрии в среднем на 6–8 мм больше, чем при пальпаторном исследовании длины шейки матки.

В настоящее время в акушерстве используются различные диагностические тесты для выявления пациенток высокого риска развития ИЦН и преждевременных родов, обладающие различной степенью точности и специфичности, но в практике в большинстве случаев диагноз угрожающих ПР ставится на основании жалоб и клинических данных

К сожалению, в последнее время принято считать единственным «золотым» стандартом измерения шейки матки – трансвагинальное УЗИ, при этом ставя под сомнение основной профессиональный «инструмент» врача – вагинальный осмотр, который позволяет оценить расположение шейки матки, ее консистенцию, проходи-

мость цервикального канала и расположение предлежащей части плода. Все эти параметры включены в шкалу Штейнберга. В 3 группах средний балл по данной шкале не отличался и составил в среднем 5,33 балла, что также было критерием включения в исследование.

У пациенток вне зависимости от срока гестации установки акушерского pessaria частота срочных и преждевременных родов достоверно не отличалась (табл. 3). При этом пролонгирование беременности, а именно дни/недели гестации после установки pessaria достоверно различались и составили в группе А 18,4 недели, в группе В – 12,1 недели, а в группе С – 7,1 недели. После установки АП беременность удалось пролонгировать на $14,2 \pm 0,3$ недели при срочных родах, а при преждевременных – на $8,1 \pm 0,5$ недели. После удаления pessaria в сроке 37 недель гестации интервал наступления родов составил в среднем 6,8 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика преждевременных родов – одна из самых актуальных задач современного акушерства. В популяции частота преждевременных родов при одноплодной беременности в развитых странах составляет 8–20%, а среди женщин из групп риска достигает 40–50%. Одним из основных патогенетических механизмов преждевременных родов являются структурные изменения шейки матки. При этом единственным достоверным прогностическим маркером угрожающих преждевременных родов является несвоевременное созревание шейки матки (короткая шейка матки).

Общепринятой диагностикой короткой шейки является трансвагинальное УЗИ, которое обладает высокой прогностической ценностью. При этом вагинальное обследование позволяет уточнить и выявить ряд особенностей шейки матки: ее расположение, консистенцию, проходимость цервикального канала, состояние наружного и внутреннего зева, расположение предлежащей части плода.

В нашем исследовании мы использовали комплексную оценку шейки матки, а также учитывали данные анамнеза, что явилось основными критериями для установки акушерского pessaria.

Нами была выявлена зависимость между длиной шейки матки и временем пролонгирования одноплодной беременности с помощью АП. Чем короче шейка матки, вне зависимости от срока беременности и установки АП, тем выше частота преждевременных родов.

Аналогичные данные были получены в 2012 г. испанскими исследователями Goya et al. [41]. В проспективном открытом многоцентровом рандомизированном исследовании авторы показали, что установка АП у женщин с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки (≤ 25 мм)

Таблица 2. Клиническая характеристика групп в зависимости от срока гестации

Характеристика	Группа А n = 19	Группа В n = 40	Группа С n = 41	P
Возраст	$32,68 \pm 5,84$	$32,10 \pm 5,30$	$32,05 \pm 4,35$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Число беременностей в анамнезе	n = 62 $3,26 \pm 1,64$	n = 89 $3,26 \pm 1,64$	n = 101 $3,26 \pm 1,64$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Выкидыши в анамнезе	21 (33,8%)	29 (32,5%)	33 (32,6%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Преждевременные роды в анамнезе	1 (1,6%)	9 (10,1%)	5 (4,9%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Медицинские аборт	4 (6,4%)	16 (17,9%)	36 (35,5%)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
Угроза прерывания	6 (31,5%)	30 (75%)	21 (51,2%)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Срок гестации установки pessaria, дни	$139,16 \pm 14,91$	$176,30 \pm 10,98$	$217,05 \pm 13,33$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
Шкала Штейнберга, средний балл	$5,0 \pm 0,92$	$5,41 \pm 1,39$	$5,38 \pm 1,19$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Длина шейки матки по данным цервикометрии, см	$25,35 \pm 6,85$	$25,18 \pm 8,54$	$24,35 \pm 6,99$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Длина шейки матки при вагинальном осмотре, см	$18,95 \pm 3,93$	$17,77 \pm 2,96$	$16,95 \pm 3,33$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

в сроки гестации 18–22 недели позволила снизить частоту преждевременных родов в 3 раза. В работу были включены 385 беременных с короткой шейкой. В основной группе ($n = 192$) для коррекции ИЦН применяли пессарий Arabin, пациентки не получали дополнительной терапии. Беременным контрольной группы ($n = 193$) назначали только токолитическую терапию. В результате преждевременные роды до 34-й недели в группе с АП произошли у 6% по сравнению с 28%, а роды до 37-й недели – у 22% по сравнению с 59% с группой без АП.

Также в одной из последних работ 2017 г. Mendoza M. et al. провели проспективное исследование, в которое были включены 380 одноплодных беременных со сроком гестации с 20-й по 23-ю неделю 6 дней с короткой шейкой матки (≤ 25 мм) [42]. Все пациентки были рандомизированы на две группы: 190 с пессарием и 190 без пессария. Исходное среднее значение длины шейки матки в обеих группах составило 19 мм. Среднее значение длины шейки матки, измеренное после рандомизации, составляло 15,4 мм у пациентов в группе без пессария и 21,5 мм в группе с пессарием. Эти различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$). Затем было проведено второе УЗ-измерение: длина шейки матки уменьшилась на 3,6 мм в группе без пессария и увеличилась на 2,6 мм в группе с пессарием ($p < 0,0001$). Был сделан вывод, что установка пессария увеличила длину шейки матки у бессимптомных пациенток с короткой шейкой матки и остановила прогрессирующее укорочение длины шейки матки, что коррелировало с более поздним сроком родов.

Однако другие исследователи Saccone et al. [43], 2017, в систематическом обзоре и метаанализе не выявили значимого эффекта от применения пессария для предотвращения спонтанных преждевременных родов при одноплодной беременности с короткой шейкой матки во II триместре. Они включили 3 рандомизированных клинических исследования ($n = 1420$), в которых сравнивали применение пессария с выжидательной тактикой (симптоматическим лечением) при одноплодной беременности с длиной шейки матки ≤ 25 мм. Средний срок гестации при рандомизации составил 22 недели. Установка пессария не ассоциировалась с предотвращением спонтанных преждевременных родов до 37, 34, 32 и 28 недель гестации по сравнению с группой беременных без пессария. Авторы сделали заключение, что при одноплодной беременности с длиной шейки матки ≤ 25 мм при сроке 20–24 недели установка пессария не снижает частоту спонтанных преждевременных родов и не улучшает перинатальные исходы. Но при этом отметили, что необходимы дальнейшие исследования, т. к. дополнительный анализ данных пациентов, возможно, уточнит эффективность пессария в группах беременных со спонтанными преждевременными родами в анамнезе или с другими дополнительными характеристиками шейки матки. По результатам нашей работы необходимо учитывать и выраженность угрозы прерывания беременности, маточную активность, а также наличие базовой сохраняющей терапии до постановки пессария и после.

Много спорных вопросов остается у клиницистов для необходимости коррекции короткой шейки матки.

Таблица 3. Исходы родов в обследованных группах в зависимости от срока гестации

Роды	Группа А $n = 19$	Группа В $n = 40$	Группа С $n = 41$	Р
Преждевременные роды до 28-й недели	0	0	0	–
Преждевременные роды до 34-й недели	0	0	0	–
Преждевременные роды до 37-й недели	1 (5,2%)	5 (12,5%)	3 (7,3%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Срочные роды	18 (94,8%)	37 (87,5%)	39 (92,7%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Пролонгирование беременности, дни	$129,94 \pm 14,59$	$95,52 \pm 19,90$	$50,57 \pm 16,54$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Минимально, дни	111	52	23	–
Максимально, дни	166	128	82	–
Интервал наступление родов после удаления пессария, дни	$7,10 \pm 6,77$	$7,89 \pm 0,1$	$5,15 \pm 4,22$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

Выбор метода коррекции является трудной задачей для акушеров-гинекологов и зависит от многих данных:

1. Анамнеза.
2. Данных цервикометрии (длина шейки матки, раскрытие внутреннего зева).
3. Данных гинекологического осмотра.
4. Угрозы прерывания беременности.
5. Числа плодов.
6. Сроков гестации.
7. Наличия противопоказаний.

8. Опыта врача.

9. Выбора пациентки.

При этом подход к лечению короткой шейки матки должен оставаться индивидуальным, а главное, обоснованным. Необходимы клинические протоколы и рекомендации для диагностики, лечения и ведения пациенток с короткой шейкой матки.

Стратегия широкого использования акушерских пессариев у беременных из групп высокого риска позволяет снизить частоту преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mackenzie R, Walker M, Armson A, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194: 1234-1242. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.049.
2. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG*, 2005, 112(Suppl.1): 1-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00575.x.
3. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 1115-1116.
4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*, 2006, 55: 1-101.
5. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med*, 1998, 339: 313-320.
6. Rush RW, Keirse MJ, Howat P, et al. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br Med J*, 1976, 2: 965-968.
7. Challis JRG. Characteristics of parturition. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 484-497.
8. WHO Preterm birth Fact sheet. November 2016.
9. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181: 1216-1221.
10. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195: 643-650.
11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 2006, 113(Suppl 3): 17-42.
12. McDonald IA. Incompetence of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1978, 18: 34-37.
13. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2004, 9: 471-479.
14. Айламазян ЭК. Акушерство: учебник для медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
15. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35: 1115-1127.
16. ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 1091-1099.
17. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды-тактика ведения с учетом сроков гестации. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2002, 2: 13-18.
18. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. М., 2009.
19. Romero R, Espinoza J, Erez O, et al. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194: 1-9.
20. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 11: 71-78.
21. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2012, 120: 964-973.
22. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25: 1682-1689.
23. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, et al. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33: 459-464.
24. Kubli F, Arabin B. Frühgeburt (Preterm delivery) In: Dudenhausen JW, editor. *Praxis der Perinatalmedizin (Practice of Perinatal Medicine)* Thieme: Stuttgart-New York, 1982: 148-184.
25. Arabin H. Pessartherapie (Therapy with pessaries) In: Martius G, editor. *Gynäkologie*. Thieme: Stuttgart-New York, 1991: 263-276.
26. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 852-860.
27. Pott-Grinstein E, Newcomer JR. Gynecologists' patterns of prescribing pessaries. *J Reprod Med*, 2001, 46: 205-208.
28. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med*, 2003, 31: 122-33.
29. Goya M, Pratcorona L, Higuera T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38: 205-209.
30. Quaes L, Hillemanns HG, du Bois A, Shillinger H. The Arabin cerclage pessary – an alternative to surgical cerclage. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1990, 50: 429-33.
31. Acharya G, Eschler B, Grønberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 273: 283-287.
32. Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Leszczynska-Gorzela B, Marciniak B, Oleszczuk J. Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23: 1493-1499.
33. Sieroszewski P, Jasinski A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened mid-trimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22: 469-472.
34. Ting YH, Lao TT, Law LW, Hui SY, Chor CM, Lau TK, Leung TY. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25: 2693-2695.
35. Bespalova O, Sargsyan G, Ailamazyan E. The efficacy of insertion of the Arabin pessaries for correction of cervical incompetence and prevention of preterm birth. *J Giorn. It. Ost. Gin.*, 2016, XXXVIII(1).
36. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 9: CD007873.
37. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol*, 2009, 33: 338-342.
38. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv*, 2000, 55: 443-448.
39. Беспалова О.Н., Сарсян Г.С. Акушерские пессарии в клинической практике. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2015, 64(2): 97-108.
40. Беспалова О.Н., Сарсян Г.С. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2017, 66(3): 157-168. doi: 10.17816/JOWD663157-168.
41. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379: 1800-1806. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
42. Mendoza M, Goya M, Gascon A, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, et al. Modification of cervical length after cervical pessary insertion: correlation weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017 Jul, 30(13): 1596-1601. doi: 10.1080/14767058.2016.1216538.
43. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Med*, 2017 Aug, 36(8): 1535-1543. doi: 10.7863/ultra.16.08054.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

АКТИВИРОВАННАЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

В последние годы во всем мире лидирующее место отводится вирусным инфекциям, что связано с их повреждающим действием на организм в целом и на репродуктивную систему человека в частности. Серьезную медико-социальную проблему представляет собой герпесвирусная инфекция, которая является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека. Более 90% населения во всем мире инфицированы одним или несколькими серотипами вируса герпеса. Рецидивирующими герпесвирусными заболеваниями страдает 2–12% населения.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса, рецидивирующий генитальный герпес, противовирусная терапия, иммунокоррекция, активированная глицирризиновая кислота.

P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, E.R. DAVLETKHANOVA, PhD in medicine
Academician Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ACTIVATED GLYCYRRHIZIC ACID IN COMPLEX THERAPY OF RECURRENT GENITAL HERPES

In recent years viral infections take the worldwide leading place due to their damaging effect on the body in general and reproductive system in particular. Herpes infection is a serious medico-social problem, which is one of the most common human viral infections. More than 90% of the population worldwide are infected with one or more serotypes of the herpes virus. Recurrent herpes virus diseases affects 2–12% of the population.

Keywords: herpes virus infection, herpes simplex virus, recurrent genital herpes, antiviral therapy, immunotherapy, activated glycyrrhizic acid.

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место после гриппа в качестве причин смерти от вирусных инфекций [1, 2].

Вирусы герпеса способны поражать практически все органы и системы организма человека. К проявлениям герпесвирусной инфекции относятся поражения кожи и слизистых оболочек (оролабиальный и генитальный герпес), герпетический кератоконъюнктивит, герпетический энцефалит и герпетическая инфекция новорожденных [3]. Наиболее частыми проявлениями герпесвирусной инфекции является генитальный и оролабиальный герпес [4].

В мире у более чем 530 млн человек диагностируется вирус, вызывающий генитальный герпес (ВПГ 2-го типа) [5]. В Российской Федерации показатели заболеваемости генитальным герпесом в 2015 г. составили 13,5 на 100 тыс. населения [6].

Генитальный герпес – хроническое, рецидивирующее, вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем.

В большинстве случаев (70–80%) основным возбудителем генитального герпеса является ВПГ 2-го типа, реже – 1-го типа (20–30%), либо наблюдается коинфекция обоих типов. ВПГ 1-го типа становится все более частым возбудителем генитального герпеса в развитых странах [2, 7, 8].

Вирусы герпеса могут передаваться разными путями, но наибольшее значение имеет половой путь передачи инфекции. Инфицирование происходит при половом контакте с партнером, у которого имеется клинически выраженная или бессимптомная герпетическая инфекция. Заражение генитальным герпесом происходит обычно в возрасте 15–30 лет и связано с ростом половой активности в этой возрастной группе [9].

После первичного инфицирования латентная персистенция вируса продолжается всю жизнь. Как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, при герпесвирусной инфекции развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Периодически происходит активация вируса, которая может сопровождаться появлением болезненных высыпаний на половых органах или протекать бессимптомно с возможностью передачи вируса партнеру при отсутствии или наличии незначительных высыпаний.

В клинической практике различают первый клинический эпизод и рецидивирующий генитальный герпес. Клинические проявления при первом клиническом эпизоде данного заболевания характеризуются более тяжелым и продолжительным течением. При первичном инфицировании в области наружных половых органов отмечается появление сгруппированных болезненных

пузырьков, которые в дальнейшем вскрываются с образованием эрозий. Эти явления сопровождаются продолжительными местными симптомами: болью, зудом, жжением. Инкубационный период составляет 2–10 дней [3, 10].

У женщин чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы. Но могут также отмечаться и поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, причем у 70% женщин диагностируется цервицит.

Внешний вид шейки матки обычно не изменен, хотя иногда ее поверхность может быть гиперемизированной, рыхлой, покрытой эрозиями и гнойным экссудатом [10].

Кроме чувства жжения и парестезий в области высыпаний, могут отмечаться жалобы на дизурию и системные симптомы – лихорадка, утомляемость и регионарная паховая лимфаденопатия. Следует отметить, что первичный генитальный герпес у женщин протекает более остро и длительно, чем у мужчин [11]. Продолжительность первого эпизода без лечения может составлять 2–3 нед.

У 50% людей после первого эпизода генитального герпеса возникает по меньшей мере один рецидив заболевания в течение жизни. По сравнению с инфекцией, обусловленной ВПГ 1-го типа, при генитальном герпесе, обусловленном ВПГ 2-го типа, наблюдаются более частые рецидивы. Частота рецидивов коррелирует с тяжестью первичной инфекции: чем тяжелее протекает первый эпизод, тем чаще возникают рецидивы в будущем [9, 11, 12].

В большинстве случаев (70–80%) основным возбудителем генитального герпеса является ВПГ 2-го типа, реже – 1-го типа (20–30%), либо наблюдается коинфекция обоих типов. ВПГ 1-го типа становится все более частым возбудителем генитального герпеса в развитых странах

Снижение иммунологической реактивности организма, психоэмоциональное напряжение, переохлаждение или перегрев организма, тяжелые интеркуррентные заболевания, резкая перемена климата, ультрафиолетовое облучение, менструации, медицинские манипуляции (аборты и введение внутриматочного средства, гистероскопия и др.) являются факторами, способствующими рецидивированию генитального герпеса.

Клинические проявления рецидивирующего генитального герпеса могут быть разными – от бессимптомного выделения вируса из половых путей до очень болезненных сливных изъязвлений. В большинстве случаев в продромальном периоде за несколько часов до появления высыпаний больные ощущают зуд, жжение, болезненность или покалывание в зоне поражения, в некоторых случаях боль иррадирует в ногу, паховую область и ягодицы. Чаще во время рецидива вместо истинной язвы образуются микроскопические везикулезно-язвенные очаги. В ряде случаев типичных высыпаний не наблюдается, а в области наружных половых органов появляются отечность, чувство дискомфорта, болевые ощущения и лимфаденит.

В зависимости от частоты обострений выделяют три степени тяжести рецидивирующего генитального герпеса [13]:

- легкую – обострения 3–4 раза в год, ремиссия не менее 4 мес.;
- средней тяжести – обострения 4–6 раз в год, ремиссия не менее 2–3 мес.;
- тяжелую – ежемесячные обострения, ремиссии от нескольких дней до 6 нед.

В клинической практике различают первый клинический эпизод и рецидивирующий генитальный герпес

Типичные клинические проявления генитальной герпесвирусной инфекции хорошо узнаваемы, но не стоит забывать о том, что проявления могут широко варьировать у отдельных пациентов. У многих из них поражения в области гениталий могут быть приняты за другие генитальные дерматозы. В связи с этим стоит избегать постановки диагноза только на основании клинической картины, особенно при выявлении атипичных симптомов [14]. Для уточнения этиологии заболевания, особенно при атипичных формах инфекции, а также с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями исследуются содержимое везикул, соскобы со слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, эндометрий, биологические жидкости и секреты организма (кровь, слизь, моча, слезная жидкость).

Применяют разные методы:

- молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в режиме реального времени);
- вирусологические – обнаружения и идентификации ВПГ;
- иммуноморфологические – выявление антигена ВПГ с помощью прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
- серологические – выявление специфических антител к ВПГ (иммуноглобулины – IgA, IgM, IgG) и антигена методом иммуноферментного анализа.

У всех пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить типирование вируса, определяя ВПГ 1-го и 2-го типа с целью выбора правильного подхода к лечению, профилактике и консультированию пациента [15, 16].

К сожалению, современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Поэтому целью лечения являются подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции.

Тактика лечения во многом определяется частотой и степенью тяжести обострений, наличием психосоциальных проблем у пациента, а также возможностью риска передачи инфекции половому партнеру. В соответствии с международными рекомендациями (CDC, IUSTI) в качестве лекарственных препаратов для лечения генитального герпеса должны использоваться пероральные аналоги

нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) в виде эпизодической или супрессивной терапии. Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов на любой стадии и препятствуют образованию новых вирусов. Эффективность ацикловира, валацикловира, фамцикловира и различных режимов их дозирования для лечения герпесвирусной инфекции продемонстрирована во многих клинических исследованиях.

Лечение должно быть направлено на следующие цели:

- снизить тяжесть и продолжительность текущего рецидива;
- снизить частоту последующих рецидивов;
- предотвратить передачу вируса партнеру.

Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных генитальным герпесом определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции.

У 50% людей после первого эпизода генитального герпеса возникает по меньшей мере один рецидив заболевания в течение жизни

Течение и ведение первичных эпизодов генитального герпеса часто определяют дальнейшее развитие инфекции. Поэтому пациентам с первым клиническим эпизодом генитального герпеса необходимо назначение противовирусной терапии [12, 14, 17].

Отечественные специалисты считают правомочным с целью блокады персистенции вируса применение противовирусной терапии в сочетании с иммунокоррекцией и интерферонотерапией.

Одним из противовирусных и иммуностимулирующих средств для местного применения, в том числе в качестве профилактики рецидивов заболевания, является Эпиген Интим спрей 0,1%. В состав препарата Эпиген Интим спрей входит активированная глицирризиновая кислота – вещество, получаемое путем экстракции из растительного сырья (корня солодки), которая оказывает комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью увеличивать количество и активность Т-лимфоцитов, принимающих участие в борьбе с инфекцией, и индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении препарата отмечается уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A.

Активированная глицирризиновая кислота оказывает противовирусное действие в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов *in vitro* и *in vivo* (Varicella Zoster, цитомегаловируса, ВПГ (I и II типа) и папилломавируса человека различных типов, в том числе онкогенных).

Прямое противовирусное действие активированной глицирризиновой кислоты обусловлено нарушением репликации вирусов на ранних стадиях, а также способностью вызывать выход вириона из капсида, препятствуя его проникновению в клетки.

Опосредованное противовирусное действие обусловлено повышением местного иммунного ответа.

Активированная глицирризиновая кислота способствует инаktivации чувствительных вирусов в концентрациях, нетоксичных для клеток, которые нормально функционируют. К действию препарата Эпиген Интим спрей чувствительны как немутантные штаммы, так и мутантные штаммы вирусов, которые обладают резистентностью к ацикловиру и йодоуридину.

Эпиген Интим спрей стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Активный компонент препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов (в частности, простагландинов) в очаге воспаления. Эпиген Интим спрей ускоряет эпителизацию, способствует скорейшему восстановлению слизистой оболочки половых органов.

При местном применении активный компонент препарата Эпиген Интим спрей депонируется в очаге воспаления. Системная абсорбция активированной глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах¹.

Внутри каждой упаковки Эпиген Интим спрей есть распылительная насадка для глубокого интравагинального введения. Насадка упакована в индивидуальную многоразовую Zip-Lock-упаковку.

Под наблюдением в научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» находились 36 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $24,5 \pm 3,1$ года) с клинически верифицированным и лабораторно подтвержденным диагнозом рецидивирующего генитального герпеса.

Целью лечения являются подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции

Диагноз устанавливали на основании анамнестических данных, жалоб, осмотра пациенток, а также выявления ДНК ВПГ 1-го и 2-го типа в соскобах из цервикального канала и очагов поражения методом ПЦР в режиме реального времени.

Согласно анамнестическим данным, давность заболевания до 1 года отмечали 8 (22,2%) пациенток, от 1 года до 5 лет – 22 (61,1%), от 5 до 10 лет – 6 (16,7%).

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Эпиген Интим спрей 0,1% для местного и наружного применения. Регистрационный номер: П Н 011741/02 от 22.07.2008.

Рецидивы не более 3–4 раз в год (легкая тяжесть течения заболевания) наблюдались у 7 (19,4%) пациенток, 17 (47,2%) отмечали не более 6–8 рецидивов в год (средняя тяжесть течения заболевания), и у 12 (33,3%) отмечались ежемесячные рецидивы (тяжелое течение заболевания). Длительность течения рецидива до 7 дней была у 10 (27,8%) женщин, от 7 до 10 дней – у 19 (52,8%) и 10 и более – у 7 (19,4%) пациенток. В среднем продолжительность рецидива составила $8,2 \pm 1,3$ дня.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью увеличивать количество и активность Т-лимфоцитов, принимающих участие в борьбе с инфекцией, и индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов

Жалобы на высыпания на коже и слизистых наружных половых органов предъявляли при обращении все пациентки (100%). Зуд и жжение отмечались у 33 (91,7%) пациенток, боль в местах поражения и чувство дискомфорта – у 30 (83,3%), слабость и быстрая утомляемость – у 13 (36,1%), увеличение паховых лимфоузлов – у 6 (16,7%). При гинекологическом осмотре определялись типичные сгруппированные пузырьковые высыпания на коже и гиперемизированных слизистых оболочках гениталий: на больших половых губах – у 20 (55,6%), в области малых половых губ – у 12 (33,3%), в перианальной области – у 4 (11,1%).

Всем пациенткам назначали традиционную противовирусную терапию ацикловиром в дозе 200 мг 5 р/сут в течение 5 дней. В комплексное лечение, кроме этиотропной, была добавлена местная терапия препаратом активированной глицирризиновой кислоты Эпиген Интим спрей 0,1%, который применялся 5 р/сут на область наружных половых органов и интравагинально в течение 14 дней. После купирования рецидива – наружно и интравагинально 3 р/сут в течение 10 дней. Противовирусную терапию начинали одновременно с применением Эпиген Интим спрея.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- Значительное улучшение – сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии в 2 раза и более.
- Улучшение – сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии менее чем в 2 раза.
- Отсутствие эффекта – нет изменений в течении заболевания.

На фоне проведенной терапии длительность течения рецидива и период реэпителизации сократились в среднем с $8,2 \pm 1,3$ до $4,3 \pm 1,4$ дня. Регресс субъективных симптомов, таких как боль, жжение, зуд,

Эпиген Интим

Спрей для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная
Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл

Вагинальная
распылительная насадка
в комплекте



П N01174/02 ОТ 22.07.2008

**Эпиген Интим спрей —
местный противовирусный
иммуностимулирующий препарат
с тройным эффектом:**

- подавляет репликацию и размножение вирусов простого герпеса (I и II типов), вирусов папилломы человека и цитомегаловирусов
- вызывает выход вириона из капсида, препятствуя проникновению вирусов в клетки и защищая здоровые клетки
- повышает местный иммунный ответ, способствуя выработке собственных интерферонов*



К действующему веществу
Эпиген Интим спрея высокочувствительны
даже мутантные штаммы вирусов,
резистентные к ацикловиру*

Эпиген Интим спрей
разрешен к применению
во время беременности
и лактации



Эпиген Интим спрей произведен по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция
для ООО «Инвар», Россия

*Более подробную информацию можно найти в инструкции по применению
и на сайте www.epigen.ru

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Рисунок. Средняя продолжительность рецидивов генитального герпеса



наблюдался через 1–3 дня (в среднем $2,2 \pm 0,2$ дня), также отмечались быстрое разрешение элементов и ускорение образования корочек и эпителизации. При оценке результатов проведенного лечения через 3 и 6

месяцев наблюдения длительность межрецидивного периода увеличилась в 1,5–2 раза у 30 (83,3%) пациенток (в основном с легким и среднетяжелым течением процесса). Значительное улучшение отмечалось у 21 (58,3%) пациентки, улучшение – у 10 (27,8%). Отсутствие эффекта наблюдалось у 5 (13,9%) пациенток с тяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса (рис.). Побочных реакций в процессе лечения и наблюдения не отмечено ни у одной из пролеченных пациенток.

Общая оценка эффективности комплексной терапии (ацикловир + Эпиген Интим спрей) была расценена и врачом, и пациентами как хорошая. Таким образом, комплексная терапия с применением спрея Эпиген Интим (по схеме: 5 р/сут наружно и интравагинально в течение 14 дней, затем 3 р/сут еще в течение 10 дней) способствует сокращению продолжительности рецидива, более быстрому и безболезненному заживлению герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, увеличению продолжительности периода ремиссии, а также повышает эффективность этиотропной терапии, тем самым улучшая качество жизни больных генитальной герпесвирусной инфекцией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. 2006–2015 гг. М., 2007.
2. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция (Рекомендации для врачей). СПб., 2006.
3. Modi S, Van L, Gewirtzman A et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology. *Ther Clin Ris Man*, 2008, 4(2): 409–17.
4. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir: a review of its use in her-pes zoster and genital and orolabial herpes. *Drugs*, 2006, 66: 2397–416.
5. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013, 110 с.
6. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дермато-венерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (Статистические материалы). М., 2016. с. 99. www.mednet.ru.
7. Bartlett BL, Tying SK, Fife K et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial. *J Clin Virol*, 2008, 43: 190–5.
8. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol*, 2001, 144: 818–24.
9. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Int Med*, 2008, 168(11): 1137–44.
10. Борисенко К.К. Генитальный герпес. В кн.: Неизвестная эпидемия: герпес. Под ред. Л.Н. Хахалина. М.: Фармаграфикс, 1997: 75–82.
11. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections: new treatment approaches make early diagnosis even more important. *Post-grad Med*, 2000, 107: 189–200.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 655–664.
13. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтерра, 2005: 677–81.
14. Пател Р, Алдерсон С., Геретти А. и др. Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010 г.). *Эффективная фармакотерапия (акушерство и гинекология)*, 2012, 2: 4–15.
15. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клин. рекомендации. М., 2012: 20–4.
16. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*, 2009, 3: 42–7.
17. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Cent Dis Control Prev*, 2010: 20–5.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстафинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО ЕВРОПЕЙСКОГО ФУРАЗИДИНА

В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

Неосложненная инфекция нижних мочевых путей (ИНМП) у женщин занимает лидирующую позицию среди поводов обращения к врачам различных специальностей. Согласно статистическим данным, ежегодно в России регистрируется 36 млн случаев острого цистита. Лечение острого цистита назначается эмпирически, поэтому большое значение приобретает знание этиологии острого цистита. Критериями выбора антибактериального препарата для терапии острого цистита являются: спектр чувствительности уропатогенов, эффективность препарата по данным клинических исследований, переносимость антимикробного препарата, минимальный риск развития «сопутствующего ущерба», доступность препарата, стоимость препарата. Автором была оценена эффективность терапии острого цистита препаратом Урофурагин (фуразидин), обладающим высокой активностью в отношении основных возбудителей инфекций мочевых путей. Согласно данным исследования, во всех группах пациенток на фоне терапии препаратом на 2–3-й день отмечалось купирование дизурии, гематурии и болевого синдрома. У 51 (98%) пациентки отмечена нормализация общего анализа мочи. На фоне применения препарата лишь у 4 пациенток (7,6%) были отмечены нежелательные побочные эффекты препарата – тошнота, снижение аппетита, которые носили слабовыраженный характер и не потребовали отмены терапии. Приведенные данные свидетельствуют, что Урофурагин (фуразидин) является эффективным антибактериальным препаратом, удобным для применения, доступным, с широкими показаниями и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: фуразидин, Урофурагин, урология, острый цистит, инфекция мочевыводящих путей.

A.O.DANILOV, PhD in medicine, multiprofile medical holding SM-Klinika, Moscow

USE OF NEW EUROPEAN FURAZIDINIUM IN THERAPY OF ACUTE INFECTIONS OF THE URINARY TRACTS IN WOMEN

Uncomplicated infection of lower urinary tract is one of most common reason to visit a doctor among women. Statistically there are about 36 million cases of acute cystitis registered yearly in Russia. The treatment of acute cystitis is usually empirical, that's why it is very important to know etiology of the disease. There are some criteria for drug choice for the disease treatment: the sensitivity range of uropathogenic microflora, the effectiveness of a preparation based on clinical trials, tolerance of the patient to the antibacterial drug, low risk of collateral damage, availability of the drug and its price. The author has assessed the treatment effectiveness of Urofuragin (Furazidinum) preparation in case of acute cystitis. This drug is high active against main causative agents of the infection diseases of lower urinary tract. Due to the results of the research cupping of dysuria, hematuria and pain syndrome were recorded in all clinical groups on the 2nd-3rd day of treatment. Normalization of urinalysis had place in 98% of cases (51 patient). Only 4 patients (7,6%) had unwanted side effects during the treatment time: nausea, loss of appetite. All the unwanted side effects were poorly expressed and didn't require to withdraw the treatment. The results of this research show that Urofuragin (Furazidinum) is an effective antibacterial preparation which is easy to use, has affordable price, wide indications and good tolerance to the drug.

Keywords: furazidinum, Urofuragin, urology, acute cystitis, urinary tract diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Неосложненная и осложненная инфекция нижних мочевых путей (ИНМП) у женщин занимает лидирующую позицию среди поводов обращения к врачам различных специальностей. Дизурические симптомы инфекций нижних мочевых путей существенно снижают качество жизни пациенток, влияют на нормальную трудоспособность, снижают эмоциональный фон, что и является поводом обратиться за помощью к специалисту.

Неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей (острый цистит) представляет собой гнойно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря. Согласно статистическим данным, распространенность инфекций мочевых путей (ИМП) в России составляет около 1 000 случаев на 100 000 населения в год. Ежегодно регистрируется 36 млн случаев острого цистита [1]. Приблизительно 50% женщин за свою жизнь имеют хотя бы

один эпизод ИМП. К 24-летнему возрасту каждая третья женщина как минимум однажды переносит острый цистит. [2]. По результатам Всероссийского многоцентрового исследования «Сонар» (2005), около 20% женщин 18–20 лет имели в анамнезе по крайней мере 1 эпизод ИМП, а в более старших группах отмечался рост заболеваемости [3]. При этом неосложненные ИМП крайне редко встречаются у мужчин [4]. Известны предрасполагающие факторы к развитию острого цистита у женщин. Это анатомо-физиологические особенности: короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость наружного отверстия уретры к естественным резервуарам инфекции – влагалищу и анусу. У пациенток репродуктивного возраста также предрасполагающим фактором является половой акт, использование спермицидов, новый половой партнер, ИМП в анамнезе у матери, ИМП в детском возрасте. В постменопаузе к факторам риска относятся: недержание мочи, атрофический вульвовагинит, цистоцеле [2, 5].

В большинстве случаев острый цистит представляет собой поверхностную инфекцию мочевого пузыря, которая легко купируется антибактериальными препаратами. В то же время острый цистит нередко рецидивирует. Так, по данным литературы, повторение цистита отмечено у трети пациенток в течение 6 месяцев после первичного эпизода заболевания [6]. Так как лечение назначается эмпирически, большое значение приобретает знание этиологии острого цистита. Чаще внебольничные острые ИМП вызваны моноинфекцией. Согласно результатам многочисленных исследований, *E. coli* явилась причиной 70–95% случаев ИМП. Другие возбудители (другие энтеробактерии, стафилококки, энтерококки, синегнойная палочка) встречаются значительно реже [7–9].

Каковы же критерии выбора антибактериального препарата для терапии острого цистита? Выбор антибиотика определяется следующими факторами: спектр чувствительности уропатогенов, эффективность препарата по данным клинических исследований, переносимость антимикробного препарата, минимальный риск развития «сопутствующего ущерба» (нарушения микрофлоры ЖКТ, влагалища, развитие кандидозной инфекции и т. д.), доступность препарата, стоимость препарата [10]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевых путей и мужских половых органов от 2017 г. [11], при остром неосложненном бактериальном цистите препаратами выбора являются фосфомицина трометамол 3 г однократно внутрь, фуразидина калиевая соль 50–100 мл х 3 р/сут 5–7 дней, нитрофурантоин 100 мг х 3–4 р/сут внутрь 5 дней. Антибактериальные препараты широкого спектра действия (фторхинолоны (ФХ) – офлоксацин, левофлоксацин, а также цефалоспорины – цефтибутен и цефиксим) рассматриваются как альтернативные препараты, применение которых целесообразно при неэффективности первой линии терапии. Это обусловлено, с одной стороны, возможностью развития дисбиоза влагалища и кишечника на фоне приема фторхинолонов и цефалоспоринов («сопутствующий ущерб»), с другой стороны, ростом резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам (согласно исследованию «Дармис», 10% штаммов *E. coli* устойчивы к фторхинолонам) [12]. Эти факторы ограничивают применение ФХ и цефалоспоринов при неосложненной ИМП. Учитывая высокую способность ФХ и цефалоспоринов проникать в ткани, целесообразно резервирование данных препаратов для более серьезных инфекций – пиелонефритов и т. д. Использование в качестве терапии острого цистита, фосфомицина трометамола, нитрофурантоина и фуразидина обусловлено высокой чувствительностью уропатогенов к данным препаратам. Согласно данным многоцентрового исследования «Дармис» (2010–2011), чувствительность основного возбудителя ИМП *E. coli* к фуразидину составила 96,8%, *Staphylococcus spp.* – 100% [12]. Также высокие показатели чувствительности зафиксированы к фосфомицину трометамолу и нитрофурантоину. При этом данные препараты лишены нежелательных побочных эффектов, таких как влияние на микрофлору организма (нет риска развития дисбиоза влагалища и кишечника). На зарубежном рынке

представлен макрокристаллический нитрофурантоин (макродантин), который на рынке России отсутствует. В России же представлен только обычный нитрофурантоин (фурадонин), который обладает малой биодоступностью, что резко снижает эффективность его применения, и высокой частотой развития нежелательных побочных реакций (в 20–30% случаев отмечается тошнота, рвота, головная боль, реже – пневмониты, эозинофилия) [13]. Существенным недостатком фосфомицина, по нашему мнению, является невозможность курсового приема (препарат применяется однократно 3 г внутрь), что может способствовать рецидиву мочевого инфекции.

В настоящее время на российском рынке появился новый препарат фуразидина Урофурагин. Это препарат европейского производства (Польша), который выпускается в полном соответствии с GMP-стандартами Европейского союза. Данный препарат высокоэффективен в отношении основных патогенов инфекций мочевых путей, обладает высокой биодоступностью, невысокой стоимостью, что в значительной мере повышает комплаентность пациентов. Кроме того, при необходимости возможно увеличение продолжительности терапии Урофурагином.

Исходя из вышеперечисленных фактов, нами было проведено исследование эффективности препарата Урофурагин (фуразидин) в лечении острой неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей (острого цистита).

Цель исследования. Оценка эффективности препарата Урофурагин при острой неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей (остром цистите).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности Урофурагина проводилась на базе урологического отделения ООО «СМ-Клиника». В исследовании приняли участие 52 пациентки с диагнозом «острый цистит». Медиана возраста составила 31,5 года (возраст пациенток от 18 до 62 лет). Время с появления первых симптомов заболевания до обращения за медицинской помощью составило 12 ч – 3 сут. Диагноз ставился на основании клинических симптомов заболевания (учащенное, болезненное мочеиспускание, боль над лоном, примесь крови в моче), а также данных лабораторных исследований: общего анализа мочи, посева мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Лейкоцитурия присутствовала в 100% случаев. Бактериурия была представлена *E. coli* 104–107 у 46 пациенток (88,5%). Другие возбудители *Enterococcus faecalis* 104–106, *Klebsiella* 105, *Staphylococcus saprophyticus* 104 встречались значительно реже у 2 (3,8%), 1 (1,9%) и 3 (5,7%) больных соответственно. Всем пациенткам выполнялось УЗИ мочевого пузыря, проводилась консультация врачом-гинекологом.

Критериями исключения из исследования являлось повышение температуры тела выше 37,5 °С (ситуация расценивалась как острый пиелонефрит), выявление сопутствующей гинекологической патологии – вульвовагинита, сальпингоофорита и т. д., самостоятельное применение пациентками каких-либо антибактериальных

препаратов, иммуномодуляторов на момент обращения. Согласно наличию либо отсутствию макрогематурии больные были разделены на 2 группы – 1-я группа: пациенты с острым геморрагическим циститом (9 пациентов), 2-я группа: пациенты с острым циститом без макрогематурии (44 пациента). Пациенты 1-й группы (с острым геморрагическим циститом) получали Урофурагин 100 мг х 3 р/день 7 дней, пациентам 2-й группы проводилась терапия Урофурагином 100 мг х 3 р/день 5 дней. Вместе с тем больным в обеих группах проводилась симптоматическая терапия: свечи с нестероидными противовоспалительными препаратами (Индометацин, Ортофен) 50 мг х 2 р/сут 2–3 дня. Эффективность применения препарата оценивалась на основании регресса клинических проявлений заболевания, а также всем пациентам после окончания лечения выполнялся контрольный анализ мочи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1-я группа. Оценка результатов проводимого лечения в динамике: на вторые сутки отмечалось уменьшение дизурии, исчезновение макрогематурии, на 3–4-е сутки отмечалось полное исчезновение симптомов. В контрольном анализе мочи, взятом на 8-й день, отмечалась нормализация лабораторных показателей. В контрольном посеве мочи роста микрофлоры не было. Назначенная терапия хорошо переносилась больными. Побочных эффектов, связанных с приемом препарата, в данной группе не отмечено.

2-я группа. Оценка результатов проводимого лечения в динамике: на вторые сутки у 39 пациентов (88%) отмечалось купирование дизурии, у 5 (11%) пациентов до 3 суток терапии сохранялась резь в конце мочеиспускания. На фоне терапии у 4 пациентов (9%) были отмечены нежелательные побочные эффекты, связанные с приемом препарата: тошнота, снижение аппетита. Степень выраженности выявленных нежелательных эффектов была незначительной, и отмены препарата не потребовалось. После окончания лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика лабораторных показателей. Так, у 43 (97%) пациентов показатели общего анализа мочи были без отклонений от нормы, у 1 (2%) пациента сохранялась небольшая лейкоцитурия несмотря на положительную динамику лабораторных показателей. В контрольном посеве мочи роста микрофлоры выявлено не было.

Таким образом, во всех группах пациентов с острым циститом Урофурагин показал высокую клиническую эффективность. Уже на 2-е сутки у большинства больных отмечались признаки клинического улучшения – купирование гематурии, уменьшение дизурии, купирование болевого синдрома. Нормализация лабораторных показателей после проведенного лечения отмечена у 51 пациента (98%). При этом эрадикация возбудителей по результатам посева мочи отмечалась в 100%. Частота возникновения нежелательных эффектов была незначительной (7,6%). Выявленные побочные эффекты – тошнота, снижение аппетита носили невыраженный характер и не потребовали

отмены препарата. На фоне приема препарата случаев возникновения кандидозного вульвовагинита, дисбиоза кишечника отмечено не было.

ВЫВОДЫ

Приведенные данные показывают, что Урофурагин является эффективным антибактериальным препаратом для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП. Лечение препаратом хорошо переносится пациентами. Урофурагин удобен в применении и доступен по цене, что существенно повышает приверженность пациентов к лечению. Согласно современной концепции, терапия острого цистита должна быть этиологической, эффективной и безопасной. В настоящее время принципами эмпирического лечения неосложненной ИМП у женщин является высокая чувствительность возбудителей заболевания к препарату, возможность создания больших концентраций препарата в моче, доступность лекарства, а также возможность предотвратить либо минимизировать «сопутствующий ущерб» (дисбиоз влагалища и кишечника на фоне антибактериальной терапии). Всем этим требованием в полной мере соответствует новый европейский препарат Урофурагин (фуразидин). Таким образом, исходя из вышесказанного, на сегодняшний день Урофурагин является одним из препаратов выбора для эмпирической терапии неосложненной инфекции мочевых путей у женщин.



ЛИТЕРАТУРА

1. Скрябин Г.Н., Александров В.П. Неосложненная и осложненная инфекция нижних мочевыводящих путей. *Лечащий врач*, 2017, 7: 1-8.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity and economic costs. *Dis. Mon.*, 2003, 49(2): 53-67.
3. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин. *Consilium medicum*, 2004, 7(6): 31-35.
4. Hooton TN. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women. *Urogenital Infections*. Ed. By KG Naber, AJ Scaeffler, CF Heyns. European Association of Urology, 2010: 236-239.
5. Foxman B, Somsel P, Talman P. Urinary tract infection among women ages 40 to 65: behavioral and sexual risk factor. *Clin Epidemiol*, 2001, 54(7): 710-718.
6. Рафальский В.В., Страпунский Л.С., Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP 1 и UTIAP2. *Урология*, 2004, 2: 13-17.
7. Kahlmeter G. ECO.SENS. An international survey on the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections the ECO.SENS Project. *Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 69-76.
8. Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Med*, 2001, 18: 165-168.
9. MacLaren A.B. Urinary tract infection in pregnancy. *Antimicrob Agents*, 2001, 17: 273-277.
10. Локшин К.Л. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у взрослых – обзор обновленных клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 35: 8-13.
11. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017: 29-47.
12. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «Дармис» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2012, 14(4): 280-301.
13. Страпунский Л.А., Рафальский В.В. Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов. *Клиническая антимикробная терапия*, 1999, 1(3): 84-91.

Цистит не отпускает от туалета ни на шаг?



*Урофурагин
активен в отношении
большинства бактерий,
вызывающих цистит**



Урофурагин приходит – цистит уходит!

*Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Казакевич Д.В., Соколов Н.К., Шеврук А.Н., Акуленец Е.В. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей. Медицинские новости. 2012: 3; 38-41

РЕКЛАМА. Рег.уд. ЛП-003244

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

А.З. ХАШУКОВЕВА¹, д.м.н., **М.И. АГАЕВА¹**, **М.З. ДУГИЕВА¹**, д.м.н., **К.А. ЕРМИЛОВА¹**, **Т.Н. СУХОВА²**

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ПОВЫШЕНИЕ ШАНСОВ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ В ПРОГРАММАХ ВРТ

Миома матки в структуре гинекологической патологии занимает второе место. Основными ее симптомами являются обильные менструации, тазовые боли, бесплодие, нарушение функции соседних органов. Лечение миомы матки остается актуальной проблемой современной гинекологии, несмотря на многообразие терапевтических методик. Миома матки зачастую является причиной бесплодия, патогенез которого при миоме матки изучен неполно. В последнее время в качестве препарата выбора с целью адъювантной терапии миомы матки получил широкое распространение препарат мифепристон, обладающий высокой терапевтической эффективностью, способствующий реализации репродуктивной функции при проведении органосохраняющих операций.

Ключевые слова: миома матки, мифепристон, миомэктомия, бесплодие, ВРТ.

A.Z. KHASHUKOYEVA¹, MD, **M.I. AGAEVA¹**, **M.Z. DUGIEVA¹**, MD, **K.A. ERMILOVA¹**, **T.N. SUKHOVA²**

¹Pirogov Russian National Research Medical University, of the Ministry of Health of Russia, Moscow

²Russian Gerontological Scientific and Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

INCREASED CHANCES OF PREGNANCY AFTER MYOMECTOMY IN ART PROGRAMS

Myoma of the uterus occupies the third place in the structure of gynecological pathology, second only to inflammatory diseases, the main symptoms of uterine fibroids are profuse menstruation, pelvic pain, infertility, impaired function of neighboring organs characteristic of tumors of large sizes. Treatment of uterine fibroids «an urgent problem of modern gynecology», despite the variety of therapeutic techniques. Uterine myoma is a frequent cause of infertility, the pathogenesis of which is not fully understood. Recently, as a drug of choice for the purpose of adjuvant therapy of uterine fibroids, the drug mifepristone has been widely used, which has a high therapeutic efficiency, which contributes to the realization of the reproductive function in the conduct of organ-saving operations.

Keywords: uterine myoma, mifepristone, myomectomy, infertility, ART.

На сегодняшний день миома матки является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Частота данной патологии среди пациенток репродуктивного возраста достигает 20–25%, в то время как в возрасте старше 40 лет миома матки определяется у каждой второй женщины [1]. Миома матки оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщин.

Согласно данным популяционных наблюдений, проводимых в различных странах, миома матки определяется у каждой третьей пациентки с первичным бесплодием и каждая пятая женщина в мире с миомой матки страдает бесплодием [2]. Нет четкого патогенетического обоснования влияния миомы матки на репродуктивную функцию женщин. Однако полагают, что одной из причин infertility может быть относительная прогестероновая недостаточность, которая снижает рецептивность клеток железистого эпителия в лютеиновой фазе цикла, при отсутствии явных нарушений секреторного преобразования эндометрия. При субмукозной и/или интерстициальной локализации миоматозных узлов с центрипетальным ростом, деформирующим полость матки, создаются

дополнительные механические препятствия для успешной имплантации плодного яйца [3–6]. На наличие взаимосвязи между миомой матки и фертильностью женщин указывает и тот факт, что выполнение миомэктомии способствует реализации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием неясного генеза [7, 8].

Вопрос ведения пациенток с миомой матки остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Возросшая частота родов в позднем репродуктивном периоде, а также возможность развития постгистерэктомического синдрома обосновывает необходимость проведения органосохраняющего лечения. В настоящее время общепризнано положение, согласно которому методом выбора хирургического лечения миомы матки в репродуктивном возрасте является миомэктомия [9, 10]. Большинство авторов отмечают высокую эффективность реконструктивно-пластических операций при миоме матки, выделяя их следующие преимущества: восстановление нарушенного гомеостаза, сохранение репродуктивной и менструальной функций, снижение риска развития рака молочных желез [8–10]. Несмотря на широкую распространенность органосохраняющих операций, частота гистерэктомий,

проводимых по поводу миомы матки, остается стабильно высокой во всем мире. В России по поводу миомы матки проводят ежегодно более 130 тыс. гистерэктомий, что является следствием недоступности высокотехнологичных методов хирургии, дефицита квалифицированных специалистов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений [11].

Показания к проведению хирургического лечения миомы матки выявляют примерно у 15% больных. Общепринятыми показаниями к оперативному лечению являются обильные и длительные менструации, приводящие к развитию анемии; наличие хронической тазовой боли, нарушение функций соседних органов; большой размер опухоли (более 12 недель условной беременности); быстрый рост опухоли (более 4 недель беременности в год); рост миомы в постменопаузе; подслизистое расположение миоматозных узлов; нарушение репродуктивной функции.

Объем хирургического лечения миомы матки представлен разнообразностью радикальных и органосохраняющих вмешательств. Проведение миомэктомии показано пациенткам с миомой матки, не реализовавшим свою репродуктивную функцию и/или желающим сохранить матку. Также миомэктомия показана пациенткам с бесплодием и невынашиванием беременности, у которых не выявлено других причин, кроме миомы матки [7, 11]. Доказано, что проведение миомэктомии способствует зачатию у ранее инфертильных женщин, улучшает течение и исходы беременности, в том числе наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12, 13].

В России по поводу миомы матки проводят ежегодно более 130 тыс. гистерэктомий, что является следствием недоступности высокотехнологичных методов хирургии, дефицита квалифицированных специалистов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений

Существуют различные модификации миомэктомий, отличающиеся доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия), методом разреза и методикой ушивания раны на матке [14, 15]. В настоящее время «золотым стандартом» хирургического лечения больных миомой матки признана лапароскопическая миомэктомия, обеспечивающая возможность эффективной энуклеации миоматозных узлов и благоприятное течение послеоперационного периода с минимальным риском осложнений [11, 14]. Вместе с тем лапароскопическую миомэктомию при множественной миоме матки больших размеров с интрамуральной локализацией узлов относят к операциям повышенной сложности, угрожаемых развитием широкого спектра послеоперационных осложнений. Более того, по данным различных авторов, риск разрыва матки в родах по рубцу после лапароскопической миомэктомии достигает 1–7%, что является следствием формирования

неполноценного рубца на матке [13–15]. Выбор доступа миомэктомии зависит от множества факторов и определяется размером опухоли, локализацией узлов, множественностью поражения, выраженностью клинических симптомов и др. При подслизистой локализации миоматозных узлов целесообразно проведение гистероскопической миомэктомии [15, 16].

На наличие взаимосвязи между миомой матки и фертильностью женщин указывает тот факт, что выполнение миомэктомии способствует реализации репродуктивной функции у пациенток с бесплодием неясного генеза

В последние десятилетия широкую популярность в качестве самостоятельного метода терапии миомы матки приобретает эндоваскулярная эмболизация маточных артерий, что связано с малоинвазивностью данной процедуры, терапевтической эффективностью метода, возможностью сохранения репродуктивной функции и непродолжительным сроком госпитализации [11, 14, 15, 17].

При отсутствии показаний и/или наличии противопоказаний к оперативному лечению миомы матки обоснованно проведение консервативной медикаментозной терапии, направленной на замедление роста миоматозных узлов, сохранение репродуктивной функции, профилактику оперативного вмешательства, а также уменьшения выраженности клинических проявлений, существенно нарушающих качество жизни пациенток. Клинические проявления миомы матки могут быть минимальны или отсутствовать вовсе, но в большинстве случаев характеризуются нарушением менструальной функции по типу обильных маточных кровотечений, развитием хронических тазовых болей, нарушением фертильности, а также расстройствами мочеиспускания и дефекации [18, 19]. Медикаментозное лечение является первой линией симптомной терапии миомы матки и может быть использовано самостоятельно либо в составе комплекса лечебных мероприятий, зачастую консервативная медикаментозная терапия является этапом предоперационной подготовки, направленной на регресс опухоли и уменьшение объема интраоперационной кровопотери [19, 20].

Учитывая гормональную зависимость миомы матки, за последние десятилетия разработан широкий арсенал лекарственных препаратов, используемых в медикаментозной терапии данного заболевания. Гиперэстрогенные состояния являются ключевым звеном в патогенезе миомы матки, исходя из чего весь спектр используемых препаратов обладает антиэстрогенной активностью [21, 22]. Среди лекарственных средств, рекомендованных для лечения миомы матки, долгое время использовались андрогенные препараты, которые характеризовались низкой терапевтической эффективностью, способствуя при этом развитию гиперандрогенных состояний [22, 23]. Широкую распространенность в терапии миоматозных образований получили агонисты гонадотропин-рилизинг

гормонов (а-ГРГ), которые эффективны на этапах предоперационной подготовки, однако их применение ограничено за счет развития гипострогенных состояний, нарушений минерального обмена, кратковременности курса терапии и рецидивом заболевания после отмены препарата [22–24].

Медикаментозное лечение является первой линией симптомной терапии миомы матки и может быть использовано самостоятельно либо в составе комплекса лечебных мероприятий, зачастую консервативная медикаментозная терапия является этапом предоперационной подготовки, направленной на регресс опухоли и уменьшение объема интраоперационной кровопотери

Современные достижения биохимии, молекулярной биологии и иммуногистохимии дополнили имеющиеся представления о патогенезе миомы матки, согласно которым важная роль в пролиферации миометрия принадлежит прогестерону и его рецепторам [23, 24]. Справедливость данного суждения подтверждается прогрессированием миомы матки во время беременности [25]. Доказательство роли прогестерона в развитии миомы матки позволило оценить терапевтическую эффективность средств антипрогестинового ряда или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, первым среди которых стал мифепристон.

Мифепристон – селективный модулятор рецепторов прогестерона, конкурентный ингибитор прогестерона, является антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. Изначально данный препарат был разработан для прерывания беременности малых сроков, однако вскоре было выявлено, что мифепристон, помимо стимулирующего воздействия на шейку матки, обладает высокой эффективностью в терапии миомы матки. Впервые для лечения миомы матки мифепристон использовали в 1993 г., дальнейшие исследования препарата были направлены на оценку эффективности разных доз – от 2,5 до 50 мг/сут, курс лечения составлял 3–6 месяцев [25, 26]. В России зарегистрирован препарат мифепристана с дозировкой 50 мг для приема 1 раз в день (Гинестрил) [26]. В число клинических эффектов данного препарата входит инициация процессов, приводящих к регрессу миоматозных узлов, снижение риска рецидива миомы матки после миомэктомии, уменьшение интенсивности кровотечений и достижение аменореи, сокращение проявлений диспареунии и тазовых болей, улучшение качества жизни женщины [25–27]. В отличие от а-ГРГ мифепристон не вызывает эстроген-дефицитных состояний, не нарушает костный обмен, не обладает отрицательным воздействием на эндометрий. Мифепристон является препаратом выбора в терапии миомы матки у пациенток репродуктивного возраста.

В то же время изолированное проведение только консервативной медикаментозной терапии в репродук-

тивном возрасте в ряде случаев может быть не всегда оправданным из-за необходимости длительного приема гормональных средств, возможности побочных реакций, высокого риска рецидива заболевания после отмены препарата (как, например, а-ГРГ).

Таким образом, обоснованна необходимость комплексного лечения миомы матки, включающего проведение консервативной миомэктомии и медикаментозной терапии. Миомэктомия сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающих в 7,7–12,7% наблюдений [11, 16]. Послеоперационное ведение пациенток, перенесших миомэктомию, подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев, оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 месяцев после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке. Также в послеоперационном периоде необходимо проведение противорецидивной терапии, поскольку хирургическое удаление миоматозных узлов не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива миом [25]. Снижения рецидива заболевания можно добиться путем назначения адъювантной терапии препаратами, блокирующими гормональную стимуляцию миоматозной трансформации миометрия. При сравнении средств адъювантной терапии выявлено, что использование мифепристана в дозе 50 мг в течение 4 месяцев или а-ГРГ в течение 6 месяцев снижает риск рецидива миомы матки в 4,25 раза [27–29]. При этом применение а-ГРГ приводит к замедлению процессов репарации вследствие сниженного кровообращения в матке. Прием мифепристана обоснован у женщин, планирующих беременность после миомэктомии, так как спустя месяц после отмены препарата восстанавливается менструальный цикл, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия препарата на репродуктивную систему [26, 27].

Впервые для лечения миомы матки мифепристон использовали в 1993 г., дальнейшие исследования препарата были направлены на оценку эффективности разных доз – от 2,5 до 50 мг/сут, курс лечения составлял 3–6 месяцев

Существуют данные о том, что прогестерон может являться митогеном для ткани молочной железы. Предполагается, что рецидивирующая активация прогестероновых рецепторов способствует канцерогенезу молочных желез [27, 28]. Однако ряд исследователей установили онкопротективные свойства мифепристана, продемонстрированные в результате купирования симптомов доброкачественной дисплазии молочных желез у пациенток, получавших Гинестрил в течение 6 месяцев [26, 27]. Известно, что при сочетании миомы матки и фиброзно-кистозной мастопатии не отмечено отрицательного воздействия Гинестрила на состояние молочных желез [28].

Частота наступления самопроизвольной беременности после миомэктомии варьирует в пределах 45–61% [29]. Имеются данные о негативном влиянии миомы матки с субмукозным расположением узла на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Так, частота наступления беременности у данных пациенток снижена в 4 раза по сравнению с показателями женщин без миомы матки [27, 28]. Остается дискуссионным вопрос о влиянии предшествующей миомэктомии на результативность ЭКО. С одной стороны, следствием миомэктомии является формирование рубца на матке, что может приводить к самопроизвольному выкидышу, а с другой – отсутствие опухолевых образований в матке способствует снижению осложнений беременности [25, 26]. Согласно данным ряда авторов, репродуктивный прогноз после миомэктомии значительно ухудшается у пациенток старше 35 лет [30–32]. По данным обзора лаборатории Кокрейн, проведение миомэктомии способствует наступлению беременности лишь в 41% наблюдений [21, 27]. При отсутствии антирецидивной терапии у 48% пациенток отмечен рецидив заболевания в течение 6–12 месяцев после операции, что является серьезным фактором риска неэффективности ВРТ [21, 25, 27].

Учитывая весомую доказательную базу эффективности противорецидивной терапии Гинестрилом, хорошую переносимость препарата и целесообразность применения для пациенток, планирующих беременность, в том числе и в программах ВРТ, обоснован широкий интерес

специалистов к данному препарату. Однако, несмотря на широкое использование данного препарата в терапии миомы матки, крайне мало сведений, посвященных оценке репродуктивной функции пациенток, перенесших миомэктомию и курс адъювантной терапии мифепристонем, что актуально в условиях поздней реализации репродуктивной функции.

Мифепристон – селективный модулятор рецепторов прогестерона, конкурентный ингибитор прогестерона.

Нами проанализированы отдаленные результаты миомэктомии у 35 пациенток, которым в послеоперационном периоде проводилась адъювантная терапия Гинестрилом. Всем пациенткам выполнена лапароскопическая миомэктомия, лечение Гинестрилом проводилось начиная с 8-го дня после операции в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 месяцев. Спустя месяц после приема Гинестрила отмечалось развитие аменореи у 32 пациенток, восстановление нормального менструального цикла в течение 23–35 дней после отмены препарата отмечено у всех 35 пациенток.

Особого внимания заслуживает пациентка Н., 29 лет, с диагнозом *множественная миома матки с субсерозной локализацией одного из узлов*. Первичное бесплодие. До операции больная отмечала жалобы на тянущие боли внизу живота, в течение пяти лет не использует средств

ГИНЕСТРИЛ®

Мифепристон 50 мг

Новые возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- **Уменьшает** узлы на 50% и более (по данным исследования на 160 пациентках)⁴ и **предотвращает** появление новых¹
- Позволяет провести **органосохраняющее** лечение и сохранить репродуктивную функцию²
- **Не вызывает** эстрогенного дефицита и тромботических осложнений²
- Однократный суточный **пероральный** прием³



Способ применения и дозы:³

По 1 таблетке 1 раз в день.
Курс лечения — 3 месяца.

1. Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкал Т.С. Применение Мифепристона в лечении лейомиомы матки. Тезисы второго Российского Конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии 14–17 сентября 2004 г.
2. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С. 62–68.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил®, РУ Р N002340/02.
4. Радзинский и соавт. Лечение миомы: вариативность как проблема // Статус презенс №6, 2015)



www.stada.ru

Дата выхода: 3 квартал 2017 г.

603950, Россия, Нижний Новгород, ул.Сапганская, 7. +7 (831) 278-80-88, +7 (831) 430-72-13. med@stada.ru

Реклама

контрацепции, гормональный профиль обследован. Менструации с 13 лет, по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, болезненные. Спустя 9 месяцев после миомэктомии

Послеоперационное ведение пациенток, перенесших миомэктомию, подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 месяцев, оптимальным сроком наступления беременности является время 8–12 месяцев после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке

мии пациентке произведено ЭКО. В настоящее время беременность прогрессирует, срок гестации 35–36 недель, при УЗИ органов малого таза выявлены эхо-признаки физиологической беременности.

Следует отметить, что при динамическом наблюдении пациенток через 3–6–9 месяцев после миомэктомии рецидивы заболевания не зарегистрированы. Побочные реакции на препарат имели место лишь у одной пациентки в виде тошноты в первые три дня после приема Гинестрила.

Таким образом, на основании анализа данных литературы, а также собственного опыта применения Гинестрила в качестве противорецидивной терапии миомы матки можно сделать следующие выводы: применение мифепристона после миомэктомии у пациенток перед ВРТ позволяет увеличить безрецидивный период и увеличивает шансы результативности ЭКО; в большинстве случаев пациентки не испытывают побочных реакций на препарат; применение Гинестрила является оптимальным для восстановления репродуктивной функции после миомэктомии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015.
2. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). Пробл. репродукции, 2015, 2: 60–64.
3. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема. Сравнительная эффективность и безопасность двух схем мифепристона для медикаментозной терапии миомы матки. *Status Praesens*, 2015, 6(26): 30–41.
4. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2014. 24 с.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Кочарян А.А. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения миомы матки. *Репродуктивное здоровье женщины*, 2007, 9(6): 13–15.
6. AAGL Practice Report: practice guidelines for diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J. Min. Invasive Gynecol.*, 2012, 19(2): 152–171.
7. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ et al. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant. The Cochrane Collaboration. 2015. URL: http://www.cochrane.org/CD009461/MENSTR_hysteroscopy-for-treating-suspected-abnormalities-of-the-cavity-of-the-womb-in-women-having-difficulty-becoming-pregnant (дата обращения – 15.08.2016).
8. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012: CD003857.
9. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH et al. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2015, 42(4): 163–168.
10. Moravsek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum. Reprod. Update.*, 2015, 21(1): 1–12.
11. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.*, 2009, 91(4): 1215–1223.
12. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, 2016, 5: 81–88.
13. Shen Q, Hua Y, Jiang W, Zhang W et al. Mifepristone and uterine leiomyoma. *Fertil. Steril.*, 2013, 100(10): 1722–1726.
14. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod.*, 2010, 25(2): 418–429.
15. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y et al. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(3): 716–721.
16. Rein MS, Friedman AJ et al. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 77(6): 923–926.
17. Tiltman AJ. Smooth muscle neoplasms of the uterus. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1991, 9(1): 48–51.
18. Kawaguchi KS, Fujii et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 160(3): 637–641.
19. Fujimoto J, Ichigo S et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and its mRNA in uterine endometrial cancers. *Cancer. Lett.*, 1998, 130(1–2): 115–120.
20. Friedman AJ. Clinical experience in the treatment of fibroids with leuprolide and other GnRH agonists. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1989, 44(5): 311–313.
21. Hyder SM, Huang JC et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ. Health Perspec.*, 2000, 108(Suppl. 5): 785–790.
22. Shimomura Y, Matsuo H et al. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83(6): 2192–2198.
23. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения: монография. М., 2013.
24. Kelly RW, King AE, Critchley HOD. Inflammatory mediators and endometrial function – focus on the perivascular cell. *Reprod. Immunol.*, 2002, 57: 81–93.
25. Baird DT, Brown A, Critchley HOD et al. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum. Reprod.*, 2003, 18: 61–68.
26. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzik DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2005, 12: 227–233.
27. Exavery A, Mrema S, Shamte A. Levels and correlates of non-adherence to WHO recommended inter-birth intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC Pregn. Child.*, 2012, 12: 152.
28. Strassmann BI. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population. *Curr. Anthropol.*, 1997, 38: 123–129.
29. McDougall I, Brown FH, Fleagle JG. Stratigraphic placement and age of modern humans from Kibish, Ethiopia. *Nature*, 2005, 433: 733–736.
30. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом «Видар-М», 2010. 244 с.
31. Mauro A, Martelli A, Berardinelli P et al. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95910.
32. Петракова С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2009, 1: 30–31.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4



31 Октября – 3 Ноября 2017 года

Российская научно-практическая конференция

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Регистрационный взнос
(до 02 октября 2017 г.) **6000 руб.**

Регистрационный взнос
(03–20 октября 2017 г.) **6500 руб.**

Регистрационный взнос
при оплате на месте **6500 руб.**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
- Российская ассоциация по менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

РУКОВОДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор
Г.Т. Сухих

Руководитель отделения гинекологической эндокринологии, профессор
Г.Е. Чернуха

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие

в Российской научно-практической конференции «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

В ходе конференции будут рассматриваться следующие ключевые вопросы здоровья женщин на различных этапах репродуктивного старения:

- Мультидисциплинарный подход к репродуктивной медицине. Возрастные аспекты
- Достижения онкологии в XXI веке
- Функциональная гипоталамическая анорексия
- Современная репродуктология – от аборта к эффективной контрацепции
- Рентген-радиологические методы диагностики сочетанной патологии мио-эндометрия
- Современные подходы к диагностике и лечению нетипической и атипической гиперплазии эндометрия
- Миома матки: актуальные вопросы диагностики и лечения
- Ультразвуковая диагностика гормонально активных опухолей яичников
- ЭКО и эндометриоз
- Синдром поликистозных яичников и бесплодие
- Основные факторы раннего канцерогенеза и пути профилактики рака молочной железы
- Новые научные тренды и стратегии в терапии климатических расстройств
- Заболевания органов репродуктивной системы в возрастном аспекте
- Вагинальная микробиота в постменопаузе
- Эстетические аспекты гинекологической эндокринологии
- Дифференцированные подходы к назначению гормонотерапии при преждевременной недостаточности яичников
- Диагностика постменопаузального остеопороза
- Первичная профилактика в anti-age программах у женщин

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ:

Мария Сизова

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

e-mail: reg@mediexpo.ru

ОТЕЛИ, БИЛЕТЫ, ЭКСКУРСИИ:

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)

моб.: +7 (926) 095-29-02

e-mail: hotel@mediexpo.ru

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Анастасия Князева

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо

Более подробная информация на сайте:

web: mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

А.А. КАМАЛОВ, чл.-корр. РАН, профессор, Д.А. ОХОБОТОВ, к.м.н.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

(АНТИСПЕРМАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ КЛАССОВ А И G) У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕРТИЛЬНОСТЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРОСПЕРМАТОГЕННЫМ БИОСТИМУЛЯТОРОМ

В настоящее время одной из проблем, представляющей значительные клинические трудности, является иммунный фактор мужской infertility. В структуре причин мужской infertility, по данным различных источников литературы, иммунный фактор встречается в 5–15% из числа бесплодных супружеских пар. Частота выявления АСАТ у пациентов, состоящих в бесплодном браке, значительно варьирует в зависимости от многих причин, составляя в среднем для мужчин 15%, а для женщин вдвое выше – 32% [1–3].

Ключевые слова: бесплодие, иммунное бесплодие, мужская infertility, антиспермальные антитела.

A.A. KAMALOV, Corresponding Member of RAS, Prof., D.A. OKHOBYTOV, PhD in medicine

Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Education Center of Lomonosov Moscow State University

CHANGES IN IMMUNOGLOBULINS LEVEL (ANTISPERMAL ANTIBODIES OF A AND G CLASSES) IN PATIENTS WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH THE THERAPY BY PROSPERMATOGENIC BIOSTIMULATORS

Currently one of the problems presenting considerably clinical difficulties is the immune factor of the male infertility. In the structure of reasons of the male infertility, according to various literature sources, the immune factor is present in 5-15% of the number of infertile couples. The frequency of ASAB detection in patients in the infertile marriage considerably varies depending on many reasons making at the average 15% for men and for women it's twice as high – 32% [1–3].

Keywords: infertility, immune infertility, male infertility, antispermal antibodies

Иммунные клетки и продукты их секреции вовлечены в процесс овуляции, подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, взаимодействия гамет и развития нормальной беременности. Изменение иммунного гомеостаза может нарушать нормальный репродуктивный процесс и приводить к снижению способности к зачатию, невынашиванию беременности и бесплодию. У мужчин в крови и эякуляте также выявляются антиспермальные антитела (АСАТ).

Несмотря на то что история изучения проблемы иммунного бесплодия ведется с середины 1950-х годов, то есть уже более 60 лет, клиническую значимость данный вопрос приобрел только в конце 1990–2000-х гг. [1–8]. В последние годы, благодаря улучшению и распространению вспомогательных репродуктивных технологий, стало возможным изучение участия АСАТ в процессе зачатия, исследование их влияния на уровне взаимодействия сперматозоида и яйцеклетки. АСАТ обнаруживаются у 9–36% бесплодных пар по сравнению с 0,9–4% пар, имеющих детей [3].

АСАТ являются иммуноглобулинами (Ig) изотипов IgG, IgA и/или IgM, которые направлены против антигенов мембраны сперматозоидов. АСАТ имеют различную тропность к антигенам на мембране сперматозоида, что определяется наличием разных антигенов-мишеней. На мембране сперматозоида выявлено более 2000 различных антигенов, отвечающих за специфические реакции. Есть полифункциональные антигены, такие как YWK-II, BE-20,

rSMP-B, EP-20, SAGA-1, есть антигены, отвечающие за созревание сперматозоидов, интегрины, BS-63, HED-2, APP, антигены транспорта простасомы, 75-kDa, C1-INH, CD45, антигены антибактериальной защиты – гликопротеин E3, SPAG-11, антигены капацитации и акросомальной реакции FA-1, SP-17, TSA-1, клустерин, GNPDA, GlyR, антигены распознавания сперматозоида и яйцеклетки SP-10, SP-22, акрин, P-36, P-18, CV-аг и т. д. На любом из этих белков-антигенов могут быть выявлены специфические АСАТ, причем сегодня мы клинически определяем и клинически ориентируемся в основном на суммарный титр антител, а иммунологическое бесплодие является следствием комбинированного одновременного воздействия различных АСАТ, которое сопровождается блокадой специфических антигенов [7].

АСАТ, фиксируясь на мембране сперматозоидов в различных участках, оказывают тормозящее влияние на сперматозоиды при их движении как в мужском репродуктивном тракте, так и в женском. Они способны вызывать увеличение массы сперматозоида, истощение его энергетических резервов, изменение электрического заряда мембран, что приводит к активизации процессов агглютинации (агрегации) и обездвиживания сперматозоидов. Причем чем выше титр АСАТ, тем более выражены негативные эффекты, изменяющие нормальную физиологию жизненного цикла сперматозоида. Блокировка тех или иных участков мембраны сперматозоида, в частности протеинов, обеспечивающих основные функции, способна существенно изменять морфологическую

картину спермограммы. При блокаде некоторых участков мембраны головки нарушается проникновение сперматозоидов и их взаимодействие с цервикальной слизью, например, было описано явление «дрожания на месте» сперматозоидов, покрытых АСАТ. Предполагается, что подобный эффект обусловлен взаимодействием Fc-участков антител с гликопротеиновыми мицеллами цервикальной слизи, что можно наблюдать при проведении посткоитального теста *in vivo* (проба Шварского – Симса – Хюнера) и *in vitro* (проба Курцрока – Миллера) [1–3, 9].

АСАТ образуются в различных отделах репродуктивного тракта как мужчин, так и женщин, причем они ориентированы против разных частей сперматозоида, могут присутствовать в различных количествах и воздействовать на процессы репродукции различными способами. Обнаружение АСАТ в шейке матки указывает на их наличие и в других отделах репродуктивного тракта (например, в полости матки и в просвете маточной трубы), при этом влияя не только на прохождение сперматозоидов через шейку матки, но и серьезно нарушая процессы оплодотворения в других отделах.

Механизм развития иммунного повреждения сперматозоидов у женщин изучен в меньшей степени, чем у мужчин. В женский организм при каждом половом контакте проникает большое количество чужеродных для организма клеток – сперматозоидов, обладающих многообразными антигенами, но в большинстве случаев иммунный ответ минимален. Определенное сенсибилизирующее воздействие на слизистую половых путей женщины может оказывать жидкостная составляющая спермы. Для того чтобы организм женщины не реагировал на сперматозоиды как на чужеродные объекты, существует специальная система иммуноподавления. При некомпетентности или несостоятельности этой системы, в силу различных причин, в отдельных случаях имеет место борьба женской иммунной системы против половых клеток мужчины.

В большинстве случаев АСАТ, образованные в женском организме, вызывают локальный иммунный ответ. Наиболее часто иммунная реакция проявляется на уровне шейки матки; в меньшей степени в иммунном ответе при-

Сегодня мы клинически определяем и клинически ориентируемся в основном на суммарный тип антител, а иммунологическое бесплодие является следствием комбинированного одновременного воздействия различных АСАТ, которое сопровождается блокадой специфических антигенов

нимают участие эндометрий, маточные трубы и влагалище. Это обусловлено тем, что в слизистой оболочке канала шейки матки содержится большое количество плазматических клеток, способных синтезировать компоненты секреторного IgA. Вместе с тем в цервикальной слизи возможно выявление и других иммуноглобулинов, в частности IgG, имеющих значение для развития иммунологического бесплодия.

Для мужской иммунной системы сперматозоиды также являются условно «чужеродными» образованиями, так как образуются в иммунопrivилегированном органе, не образуются в организме до начала периода полового созревания, а «нетестикулярные» компоненты спермы также обладают условной иммунной реактивностью. Кроме того, сперматозоиды не атакуются иммунной системой, поскольку защищены от прямых контактов с клетками иммунной системы, циркулирующими в кровеносном русле, а также несколькими физиологическими механизмами. Например, наличием гематотестикулярного барьера (ГТБ), который образован плотными соединениями между клетками Сертоли и базальной мембраной. ГТБ предохраняет клетки яичка, участвующие в формировании сперматогенеза, от попадания иммунных клеток в семенные канатики. Тем не менее небольшое количество сперматозоидов и их предшественников может выходить за пределы ГТБ и попадать в кровь (микротравмы, воспаления, варикоцеле и др.), тем самым запуская иммунный ответ против сперматозоидов, поэтому существуют другие, дополнительные иммунологические механизмы защиты, такие как иммунологическая толерантность, обусловленная небольшим количеством сенсибилизантов или их фрагментов, попадающих в кровь. Иммунокомпетентные клетки, такие как макрофаги или супрессорные фракции лимфоцитов, сами по себе способны вызывать локальное угнетение иммунных реакций. В частности, так называемый иммуноглобулин связывающий фактор (Immunoglobulin binding factor – IBF), который снижает активацию В-лимфоцитов или подавляет активность Т-хелперов, предотвращая продукцию АСАТ в репродуктивном тракте, или высокая концентрация простагландина E2, обладающего мощным иммуносупрессивным действием. Интересно, что проницаемость мембран ГТБ может изменяться в результате травмы, что является одним из факторов, объясняющих негативные результаты восстановления фертильности после реанастомозирования семявыносящих протоков при вазэктомии. У таких пациентов частота выявления АСАТ достигает 65% [10].

Таким образом, основными механизмами образования АСАТ являются нарушения целостности слизистых (эрозия шейки матки), повышение концентраций иммунокомпетентных клеток в эякуляте (лейкоциты, лимфоциты и т.д.), наличие сперматозоидов с «дефектными» белками на мембране, например при тератоспермии и нарушенных механизмах апоптоза сперматозоидов, попадание фрагментов сперматозоидов в органы желудочно-кишечного тракта (нетрадиционный секс), брюшную полость (неадекватная контрацепция, аномалии, травмы при заборе яйцеклеток) и др.

Согласно международным рекомендациям (EAU Guidelines, 2013–2017) у мужчин лучше определять АСАТ в эякуляте в качестве дополнительного исследования к стандартной спермограмме. У женщин следует определять АСАТ в цервикальной слизи и в плазме крови. Обязательным является определение АСАТ у пар, готовящихся к ЭКО, особенно если женская плазма будет

использована как культурная среда в ЭКО-технологиях. Для определения уровня АСАТ могут использоваться тест взаимодействия сперматозоидов со слизью шейки матки (проба Шуварского – Симса – Хюнера, проба Курцрока – Миллера), MAR-тест, который определяет процент сперматозоидов, связанных с антителами классов IgG и IgA (прямой MAR-тест), и титр АСАТ в биологических жидкостях (спермоплазма, слизь шейки матки, плазма крови) (непрямой MAR-тест), Immunobead-тест – аналог MAR-теста, тест латекс-агглютинации и иммуноферментный метод (ELISA). Эти тесты имеют некоторые ограничения по чувствительности и специфичности, поэтому должны применяться совместно [1, 2]. Хотя клинически значимый титр АСАТ, согласно рекомендациям, должен превышать 40%, даже наличие минимальных титров АСАТ способно уменьшить количество пригодных для оплодотворения сперматозоидов, поэтому в ряде случаев пациенты даже с субклиническим титром АСАТ требуют лечения [3, 11].

Для того чтобы организм женщины не реагировал на сперматозоиды как на чужеродные объекты, существует специальная система иммуноподавления. При некомпетентности или несостоятельности этой системы, в силу различных причин, в отдельных случаях имеет место борьба женской иммунной системы против половых клеток мужчины

В настоящее время наиболее часто для коррекции сперматогониальных нарушений используются витамины, ферменты, микроэлементы и антиоксиданты и другие неспецифические биогенные стимуляторы. Последние годы наиболее популярны мультивитаминные, комбинированные биокомплексы, состоящие из большинства активных элементов, эффективность которых доказана многочисленными исследованиями. Большинство из них содержит сходные компоненты, включающие ферменты, микроэлементы, витамины. В настоящем исследовании изучалась биологически активная добавка (БАД) АндроДоз®, которая зарегистрирована на территории РФ. Основные компоненты (субстанции) для изготовления БАД АндроДоз® производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и имеют высокую степень очистки (проходят молекулярную дистилляцию, которая позволяет удалять примеси тяжелых металлов).

Сочетание в жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actilease в производстве жирорастворимых субстанций АндроДоза (коэнзим Q10, витамин Е, витамин А). Данной технологией достигается микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что в сочетании с наличием в АндроДозе особой полисахаридной матрицы обеспечивает высокую биодоступность, водорастворимость и стабильность, оптималь-

ную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме.

В состав биокомплекса АндроДоз® входят 9 действующих веществ, которые известны своими отдельными свойствами в той или иной степени влиять на качество спермы: L-аргинин – биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина, способствующий здоровой микроциркуляции, препятствующий образованию тромбов, повышающий функцию Т-клеточного звена иммунитета, способный косвенно стимулировать выделение тестостерона у мужчин, активирует периферическую микроциркуляцию. L-карнитин – природное витаминоподобное вещество (витамин В11 или витамин Т), которое обеспечивает энергией весь процесс сперматогенеза (процесс создания сперматозоидов) и напрямую влияет на способность мужчины к зачатию ребенка. L-карнитин способен подавлять развитие оксидативного стресса, развитие которого имеет ключевое значение в развитии идиопатического мужского бесплодия. Коэнзим Q10 (убихинон) – важнейший элемент синтеза биохимических носителей энергии. Коэнзим Q10 является мощным антиоксидантом, кроме того, он обладает уникальной способностью восстанавливать активность других антиоксидантов (имеет синергизм с L-карнитином и витамином Е), обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. L-карнозин – мощный антиоксидант широкого спектра действия, а при курсовом приеме защищает мужскую репродуктивную систему от вредных воздействий, улучшает подвижность сперматозоидов и усиливает способность сперматозоидов внедряться в яйцеклетку. Селенметионин является активированной формой селена – жизненно необходимого микроэлемента, входящего в состав ряда гормонов и ферментов, связанных практически со всеми органами и системами организма человека. Селен является мощным антиоксидантом, основная роль которого – подавление процесса окисления липидов и защита клеток от разрушающего действия свободных радикалов. Способен защищать сперматогенез при острых и хронических интоксикациях. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами А и Е, уменьшает их распад, снижая при этом потребность их поступления в организм. Селенметионин необходим для нормального функционирования половой системы, при регулярном дополнительном приеме улучшает качество и количество сперматозоидов.

Проницаемость мембран ГТБ может изменяться в результате травмы, что является одним из факторов, объясняющих негативные результаты восстановления фертильности после реанастомозирования семявыносящих протоков при вазэктомии

Пюрадекс (Puramex) ZN (лактат цинка) – активированная молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваи-

ваемая в пищеварительном тракте. Цинк – один из наиболее важных микроэлементов для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства тестостерона и активизирует сперматогенез. Прием лактата цинка способствует улучшению большинства показателей спермограммы, приводя к увеличению концентрации сперматозоидов, их подвижности и числу морфологически нормальных форм. Достаточное поступление цинка в организм необходимо также для обеспечения процессов всасывания витамина А в кишечнике. Глицерризиновая кислота оказывает противовирусное, противовоспалительное, противоаллергическое, тонизирующее и иммуномодулирующее действие; способствует разрушению гликопротеина семеногелина, придающего вязкость сперме, что приводит к уменьшению вязкости эякулята и переводит сперматозоиды в активное состояние. Витамины Е и А являются антиоксидантами. Прием витамина Е снижает «тяжесть» окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку. Витамин Е обладает эффектом синергизма с ретинолом и с селеном за счет взаимного предотвращения окисления как в кишечнике, так и в тканях. Наличие ретинола в спермоплазме также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие.

Таким образом, компоненты АндроДоза при использовании в комбинации способны проявлять синергизм, т. е. действуют намного сильнее и достигают выраженного эффекта в гораздо более низких дозах, чем при применении этих действующих веществ по отдельности. Поэтому сбалансированный состав БАД АндроДоз® способен оказывать влияние на основные ключевые звенья патогенеза при infertility у мужчин.

При поддержке РОО «Мужское здоровье» в 2013–2014 гг. в 11 клинических центрах РФ на основе конкурентного набора были проведены клинические испытания БАД АндроДоз® [5], которая назначалась пациентам по 1 капсуле 2 р/сут в течение 3 месяцев. Среди многих вопросов, которые поднимались в данном исследовании, отдельно рассматривался вопрос определения влияния на качество сперматогенеза у пациентов с АСАТ. При этом проводилось исследование антиспермальных иммуноглобулинов классов А и G до начала лечения, а также каждые 1,5 месяца в течение 6 месяцев после начала лечения. Всего в исследование был включен 41 пациент с различными вариантами патоспермии и наличием IgA и IgG (АСАТ) в возрасте от 20 до 65 лет, средний возраст которых составил $34,32 \pm 7,9$ лет. У этих пациентов продолжительность бесплодного брака составила от 14 месяцев до 4 лет (в среднем $19,29 \pm 11,59$ лет). В исследуемой группе у 30 пациентов (73,17%) уровень АСАТ превышал 10%, у 11 пациентов (26,83%) концентрация АСАТ не превышала 10%, поэтому для клинической объективности

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию

Реклама



**АНДРОДОЗ —
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ
КОМПЛЕКС ДЛЯ
УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ
ФЕРТИЛЬНОСТИ**

STADA

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11), ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 (813) 278-80-88, факс: +7 (813) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.Е.005057.06.14 от 30.06.2014 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

при исследовании влияния препарата на концентрацию АСАТ было проведено выделение пациентов с клинически значимым титром АСАТ в отдельную группу. Клиническими результатами, полученными в группе с клинически незначимым уровнем АСАТ, пренебрегали вследствие того, что полученные данные в большинстве своем были статистически недостоверны и на ход и результаты исследований в целом не влияли.

Хотя клинически значимый титр АСАТ, согласно рекомендациям, должен превышать 40%, даже наличие минимальных титров АСАТ способно уменьшить количество пригодных для оплодотворения сперматозоидов, поэтому в ряде случаев пациенты даже с субклиническим титром АСАТ требуют лечения

Проверка достоверности изменений относительно исходного уровня выполнена для количественных переменных с использованием парного критерия Стьюдента (paired t-test) либо знакового критерия Вилкоксона (Wilcoxon signed test) в случае ненормальности закона распределения. За исходный уровень принято значение переменной на визите 1. За конечный результат – значение на визите 4 либо последнее доступное значение. Статистический анализ выполнен на основе данных, зафиксированных в регистрационных картах пациентов, и обработан программами Microsoft Office Excel 2007, Statistica Biostat v. 6.3., а также с помощью программного пакета SAS.

Результаты исследований представлены в *таблице*.

По данным проведенного исследования, на фоне приема БАД АндроДоз® было выявлено достоверное снижение вязкости спермоплазмы, причем растяжимость сгустка статистически достоверно увеличилась на 24,1% ($p = 0,04$). После отмены терапии через 3 месяца отмечено статистически незначимое повышение вязкости на 10% ($p = 0,015$).

На фоне проводимой терапии было зафиксировано статистически достоверное снижение агглютинации у пациентов с АСАТ более 10% на 80,1% ($p = 0,0001$), причем после отмены терапии в течение 3 мес. эти данные статистически достоверно не изменились, оставшись на том же уровне ($p = 0,0001$).

Исследование уровней антиспермальных иммуноглобулинов А в сыворотке крови на всем протяжении наблюдения не выявило клинически значимых и статистически достоверных изменений. Полученные статистически достоверные снижения иммуноглобулинов после завершения курса не связаны с приемом препарата и могут быть объяснены другими причинами.

При исследовании антиспермальных IgG у пациентов с клинически значимым титром было выявлено статистически достоверное умеренное снижение их уровня через 3 месяца после начала терапии АндроДозом на 25,0% ($p = 0,0001$). Через 3 месяца от начала терапии концентрация антиспермальных иммуноглобулинов типа G снизилась, но все полученные данные были статистически незначимы ($p > 0,05$). Через 1,5 месяца после завершения лечебного курса в группах пациентов с клинически значимым титром IgG (АСАТ) было выявлено дальнейшее статистически значимое снижение уровня антиспермальных иммуноглобулинов класса G.

Таблица. Результаты исследования в анализируемой группе (ср./знач. и ст. отклон./р)

Параметр	1-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Изменения вязкости спермоплазмы в общей группе	22,4 ± 17,1	21,4 ± 18,1 $p = 0,37$	17 ± 12,6 $p = 0,04$	15,3 ± 9 $p = 0,84$	19,9 ± 15,6 $p = 0,52$
Изменения агглютинации сперматозоидов в общей группе	0,6 ± 0,6	0,4 ± 0,5 $p = 0,06$	0,2 ± 0,4 $p = 0,002$	0,1 ± 0,3 $p = 0,011$	0,1 ± 0,4 $p = 0,04$
Изменения уровня антиспермальных иммуноглобулинов типа А среди всех пациентов с АСАТ	18,7 ± 18,1	18,2 ± 18,3 $p = 0,64$	17,1 ± 18,2 $p = 0,27$	13,9 ± 16,4 $p = 0,002$	13,6 ± 15,8 $p = 0,25$
Изменения уровня антиспермальных иммуноглобулинов типа А среди пациентов с АСАТ более 10%	35,73±7,22	35,21±8,25 $p = 0,18$	34,14±10,09 $p = 0,4$	32,23±8,75 $p = 0,05$	30,09±10,79 $p = 0,05$
Изменения уровня антиспермальных иммуноглобулинов типа G среди пациентов с АСАТ	15,8±13,7	15,0±13,6 $p = 0,0001$	13,3±12,4 $p = 0,34$	10,9±11,9 $p = 0,02$	12,1±10,9 $p = 0,05$
Изменения уровня антиспермальных иммуноглобулинов типа G среди пациентов с АСАТ более 10%	24,64±11,32	23,91±10,96 $p = 0,02$	22,66±10,05 $p = 0,13$	20,72±10,48 $p = 0,0001$	21,45±7,47 $p = 0,06$
Изменения уровня антиспермальных иммуноглобулинов у всех пациентов с АСАТ	30,5 ± 23,4	30 ± 20,6 $p = 0,75$	24,1 ± 17,1 $p = 0,047$	24 ± 17,4 $p = 0,015$	23 ± 14,5 $p = 0,72$

Графически полученные данные представлены на рисунках 1, 2.

Заключение

Таким образом, согласно полученным данным, на фоне терапии БАД Андродоз® было выявлено статистически достоверное снижение уровня АСАТ в группе пациентов с клинически значимым титром АСАТ (более 10%) с 36,6 до 26,9% ($p < 0,05$) через 3 месяца терапии с сохранением достигнутого эффекта через 1,5 месяца последующего наблюдения, а также снижение АСАТ в общей группе (у пациентов с наличием АСАТ) с 30,5 до 24,1% ($p = 0,047$) после 3 месяцев приема БАД Андродоз®.

Положительные корреляции изменений вязкости и агглютинации также могут свидетельствовать об улучшении клинической ситуации у пациентов с АСАТ, в частности, некоторые иммуноглобулины класса А и G также могут вызывать изменения реологии спермоплазмы и активацию локальной агглютинации сперматозоидов.

Кроме того, у партнерш пациентов исследуемых групп было зафиксировано 8 беременностей (10,95%), одна из которых завершилась выкидышем на сроке 6–7 недель, а 7 других прослежены до срока 5 месяцев и далее развивались благополучно. Соответственно, 8 пациентов завершили исследование по протоколу «Досрочное завершение» в связи с досрочным успешным завершением терапевтического курса.

В процессе наблюдения за пациентами ни одного нежелательного явления или побочных реакций выявлено не было.



Рисунок 1. Изменения концентраций антиспермальных иммуноглобулинов типов А и G (%)

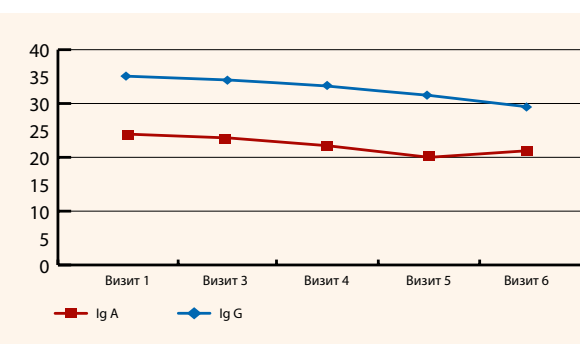
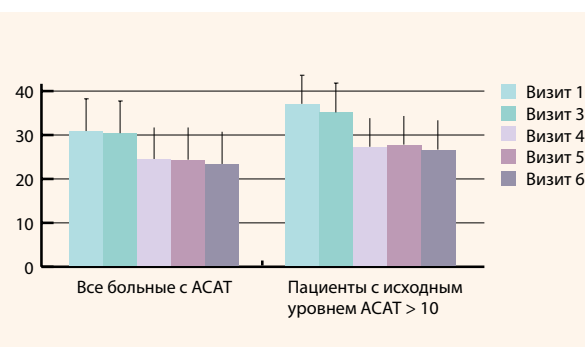


Рисунок 2. Изменения общей концентрации АСАТ в исследуемой группе (%)



ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Николаева М.А., Сухих Г.Т. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. *Андрология и генитальная хирургия*, 2000, 2: 25-33.
2. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2. *Андрология и генитальная хирургия*, 2001, 1: 78-87.
3. Bronson RA. Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *J. Reprod. Immunol.*, 1999, 45(2): 159-183.
4. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен. *Андрология и генитальная хирургия*, 2012, 13(4): 70-77.
5. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека*, 2014, 4(277): 32-43.
6. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*, 2013, 14(4): 49-52.
7. Охоботов Д.А., Зарайский Е.И., Павлова Г.В., Камалов А.А. Иммунологические факторы бесплодия и антигены сперматозоидов. *Медицинские науки*, 2007, 4: 31-42.
8. EAU Guidelines, 2013, 2017.
9. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954 Apr, 85(4): 652-655.
10. Maeda N, Kamada M, Daitoh T, Aono T, Futaki S, Liang ZG, Koide SS. Immunoglobulin binding factor in human seminal plasma: immunological function. *Arch Androl*, 1993 Jul-Aug, 31(1): 31-6.
11. Rumke P, Hellinga G. Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. *Am J Clin Pathol*, 1959 Oct, 32: 357-363.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И/ИЛИ ПРИ БЕСПЛОДИИ

В течение последних нескольких десятилетий распространенность бесплодия и субфертильности значительно увеличилась, в первую очередь в развитых странах. Факторы внешней среды, такие как загрязнение воздуха и почвы, контакт с различными химикатами, рассматриваются в качестве причины снижения как женской, так и мужской фертильности. Различные факторы образа жизни, такие как питание, наличие хронических заболеваний, стрессы, аллергия, курение и употребление алкоголя, – также рассматриваются как потенциальные причины снижения фертильности.

Токсическое воздействие различных вредных веществ на репродуктивную систему человека может приводить к нарушению синтеза стероидных гормонов, а также к прямому повреждению тканей репродуктивных органов. Известно, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния токсических веществ на репродукцию является развитие окислительного стресса – важного компонента различных серьезных заболеваний человека.

Антиоксиданты – группа лекарственных препаратов, которые нейтрализуют свободные радикалы. К антиоксидантам относятся различные витамины, минералы, а также полиненасыщенные жирные кислоты. Различные антиоксиданты (в виде биологически активных добавок) и поливитамины часто назначаются в качестве преграavidарной подготовки женщинам и мужчинам, планирующим естественную беременность и испытывающим трудности с зачатием, или пациентам на этапе подготовки к программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью назначения препаратов является увеличение фертильности и повышение эффективности программы ВРТ, однако эффективность подобной терапии окончательно не определена.

В данном обзоре литературы представлены современные данные литературы относительно влияния витаминов А, С, Е, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, мелатонина и кофермента Q10 на различные аспекты репродуктивной функции человека.

Ключевые слова: антиоксиданты, бесплодие, подготовка к беременности, омега-3.

A.G. SYRKASHEVA, PhD in medicine, O.E. KOROTCHENKO

Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

OXIDIZING STRESS ANTIOXIDANT THERAPY IN PREGRAVIDAR TRAINING AND/OR INFERTILITY

Over the past few decades the incidence of infertility and sub-fertility has increased significantly, particularly in developed countries. External environmental factors, such as air and soil pollution, contact with different chemicals, are considered as the cause of both female and male fertility decline. Various lifestyle factors, such as nutrition, chronic diseases, stress, allergies, smoking and alcohol consumption, are also seen as potential causes of fertility decline.

The toxic effects of various harmful substances on a reproductive human system can lead to a disruption of the synthesis of steroid hormones, as well as to the direct damage to the tissue of reproductive organs. It is known that the main pathological mechanism for the negative effects of toxic substances on reproduction is the development of oxidized stress, an important component of various serious human diseases.

Antioxidants are a group of medications that neutralize the free radicals. Antioxidants include various vitamins, minerals, as well as polyunsaturated fatty acids. Various antioxidants (in the form of biologically active additives) and multivitamins are often indicated as preconception training for women and men who are planning a natural pregnancy and are experiencing a fertility problem or patients in the preparation for the program of auxiliary reproductive technologies (ART). The purpose of the drugs is to increase fertility and increase the effectiveness of the ART program, but the efficacy of such therapy has not been definitively defined.

This literature review provides the up-to-date literature data on the effects of vitamin A, C, E, omega-3-polyunsaturated fatty acids, melatonin and the Q10 coenzyme on various aspects of the human reproduction function.

Keywords: antioxidants, sterility, preparation for pregnancy, omega-3.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это неспособность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года. В современном мире бесплодие является не только медицинской, но и социальной проблемой. Бесплодие может быть обусловлено функциональными или анатомическими нарушениями женской репродуктивной системы (в 35–45% случаев), мужским фактором

(в 20–40% случаев), сочетанным генезом (в 20–30% случаев). В некоторых случаях причина бесплодия остается неизвестной, несмотря на применение самых современных диагностических мероприятий [1, 2]. Основными причинами женского бесплодия являются отсутствие или нарушение проходимости маточных труб, отсутствие овуляции, снижение качества ооцитов, а также наружный или внутренний эндометриоз. Мужской фактор бесплодия обусловлен нарушениями сперматогенеза,

приводящими к отсутствию или снижению концентрации сперматозоидов, повышению доли морфологически аномальных форм, снижению подвижности сперматозоидов, и, соответственно, их оплодотворяющей способности [3]. Также бесплодие у мужчин может быть обусловлено нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим протокам.

В течение последних нескольких десятилетий распространенность бесплодия и субфертильности значительно увеличилась, в первую очередь в развитых странах [4]. Около 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире имеют проблемы с зачатием ребенка, что в абсолютных цифрах составляет примерно 70 млн пар. Тенденция к увеличению распространенности бесплодия может быть обусловлена различными причинами: изменениями репродуктивного поведения (откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст), высокой частотой неинфекционных (генитальный эндометриоз, миома матки) и инфекционных (гонорея, хламидийная инфекция) гинекологических заболеваний. Факторы внешней среды, такие как загрязнение воздуха и почвы, контакт с различными химикатами, рассматриваются в качестве причины снижения как женской, так и мужской фертильности, особенно в развитых странах [5]. Различные факторы образа жизни, такие как питание, наличие хронических заболеваний, стрессы, аллергии, курение и употребление алкоголя, также рассматриваются как потенциальные причины снижения фертильности.

Токсическое воздействие различных вредных веществ на репродуктивную систему человека может приводить к нарушению синтеза стероидных гормонов, а также к прямому повреждению тканей репродуктивных органов [6].

Известно, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния токсических веществ на репродукцию является развитие окислительного стресса – важного компонента различных серьезных заболеваний человека, а также старения. Процесс повреждения клетки в результате окисления приводит к гибели клеток и образованию конечных продуктов – в том числе молекул с неспаренными электронами, формирующих свободные радикалы. Свободные радикалы вызывают дальнейшее повреждение различных клеточных компонентов – липидов клеточной мембраны, аминокислот, нуклеиновых кислот. Считается, что антиоксидантная молекула способна замедлять или даже предотвращать повреждение других молекул, а значит, потенциальное образование свободных радикалов, таким образом, разрывая формирование патологического круга [7].

Были идентифицированы два основных типа свободных радикалов: активные формы кислорода и активные формы азота. Активные формы кислорода являются продуктами нормального метаболизма клетки и состоят из ионов кислорода, свободных радикалов и пероксидов. Добавление одного электрона к кислороду образует супероксидный анион-радикал, который затем может конвертироваться в гидроксильный радикал, пероксильный радикал или пероксид водорода. Свободные радикалы стремятся вступить в химические реакции, которые

освободят их от неспаренного электрона, в результате чего происходит развитие окисления [8]. Различными группами ученых показано, что наличие активных форм кислорода в эндометрии или яйцниках ассоциировано с нарушениями репродуктивной функции [9, 10]. Оксидативный стресс является следствием дисбаланса между уровнем активных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы организма. Естественная антиоксидантная система включает в себя различные ферменты – каталазу, глутатион пероксидазу, супероксид дисмутазу и глутатион редуктазу, а также различные неферментные факторы.

Антиоксиданты – группа лекарственных препаратов, которые нейтрализуют свободные радикалы. К антиоксидантам относятся витамины, минералы, а также полиненасыщенные жирные кислоты. Различные антиоксиданты (в виде биологически активных добавок) и поливитамины часто назначаются в качестве прегравидарной подготовки женщинам и мужчинам, планирующим естественную беременность и испытывающим трудности с зачатием, или пациентам на этапе подготовки к программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью назначения препаратов является увеличение фертильности и повышение эффективности программы ВРТ, однако эффективность подобной терапии окончательно не определена [11]. Следует отметить, что в связи с доступностью антиоксидантных препаратов невозможно контролировать их распространение, что может оказывать влияние на результаты исследований. Наиболее часто в репродуктивной медицине используют витамины А, С и Е, омега-3-полиненасыщенные кислоты, минеральные комплексы. Вышеперечисленные препараты назначаются как в виде монотерапии, так и в комбинации. В данном обзоре литературы представлены современные данные литературы относительно влияния витаминов А, С, Е, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, мелатонина и кофермента Q10 на различные аспекты репродуктивной функции человека.

ВИТАМИНЫ А, С, Е

Аскорбиновая кислота (витамин С) относится к водорастворимым витаминам, источником витамина С являются в основном фрукты, ягоды и зелень (шиповник, лимоны, грейпфруты, клубника, смородина, облепиха). Витамины А и Е относятся к жирорастворимым витаминам. Витамин А (ретинол) содержится в продуктах животного происхождения: сливочном масле, яичном желтке, печени трески. В растительных продуктах ретинол практически не содержится, однако многие овощи и фрукты (зелень, морковь, шпинат, персики, садовые ягоды) содержат каротин, который является провитамином А и может конвертироваться в ретинол. Термином «витамин Е» обозначают ряд химических соединений (токоферолов), схожих по химической структуре и биологическим эффектам. Наиболее активным из них является D-альфа-токоферол. Источником витамина Е являются различные растительные масла (подсолнечное, кукурузное, арахисовое, соевое), а также молочные продукты и яйца. Витамины

А, С и Е часто используют в комбинации, поскольку витамин Е улучшает биодоступность витамина А, который, в свою очередь, усиливает антиоксидантные свойства витамина С.

Несмотря на то что история изучения данных витаминов насчитывает уже более 100 лет, их роль в терапии нарушений репродуктивной функции и при беременности окончательно не определена. Elizabeth H. Ruder и соавт. в 2015 году изучили связь между приемом различных витаминных комплексов и временем до наступления беременности у молодых пар с бесплодием неясного генеза. Хотя ни один из комплексов не уменьшал время до достижения живорождения по сравнению с группой плацебо, некоторые витамины оказались эффективны в определенных категориях пациенток. Так, прием витамина С в 1,1 раза снижал время до достижения живорождения у пациенток младше 35 лет, имеющих массы тела 25 кг/м² или менее. Прием витамина Е снижал аналогичный показатель в 1,1 раза у пациенток в возрасте 25 лет и старше. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего исследования данной проблемы [12]. Также существуют данные о негативном влиянии витаминов на репродукцию. В 2016 году группа ученых из Японии показала, что прием витамина в рамках прегравидарной подготовки и/или во время беременности ассоциирован с повышенным риском эмоциональных и поведенческих расстройств у детей [13]. Результаты оценивали после коррективки по клиническим характеристикам пациенток (возраст, паритет, наличие вредных привычек, особенности питания, образование обоих родителей, доход семьи, гестационный возраст, антропометрические показатели).

Большой интерес представляют отдельные исследования роли витаминных комплексов в циклах ВРТ. Ozkaya MO и соавт. показали, что назначение пациенткам витаминов А, С и Е в течение 45 дней перед циклом ВРТ приводит к значимому снижению уровня маркеров окислительного стресса в крови и фолликулярной жидкости, а также к незначительному повышению активности ферментов антиоксидантной защиты [14]. Стоит отметить, что авторы не оценивали качество ооцитов и эмбрионов, а также клинические исходы программы ВРТ, вследствие пилотного характера данного исследования. Интрафолликулярная концентрация гамма-токоферола (один из компонентов витамина Е) рассматривается в качестве предиктора качества эмбрионов в циклах ВРТ [15]. Best MW и соавт. показали, что ооцит-кумуляный комплекс является первичным очагом обратного захвата ретиноидов и биосинтеза политрансретиноевой кислоты (форма витамина А, которая синтезируется организмом человека) [16]. Предполагается, что политрансретиноевая кислота играет важную роль в процессе фолликулогенеза за счет регуляции синтеза коннексина 43 – основного белка межклеточных щелевидных соединений в клетках гранулезы.

Поливитаминовые комплексы, содержащие витамины А, С и Е, часто назначаются мужчинам с патозооспермией, в том числе в рамках подготовки к циклу ВРТ. Во многих исследованиях продемонстрировано положительное влияние данных витаминов на качество эякулята (прежде всего,

концентрацию и подвижность сперматозоидов) [17]. Показано, что длительный прием (не менее 3 месяцев) витаминных комплексов снижает уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с варикоцеле [18], что имеет важное значение в прегравидарной подготовке, так как фрагментация ДНК сперматозоидов в большей степени, чем другие показатели спермограммы, влияет на течение беременности и здоровье потомства [19].

ОМЕГА-3-ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) относятся к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам (не могут быть синтезированы в организме человека). Наиболее важными омега-3-ПНЖК являются альфа-линоленовая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). Основным пищевым источником омега-3 являются некоторые сорта рыбы (лосось, форель, семга, сельдь, скумбрия, треска), морепродукты, орехи, растительные масла (кукурузное, оливковое), овощи (шпинат, авокадо, брокколи, цветная капуста). Большинство лекарственных препаратов представляют собой комбинацию ПНЖК семейства омега-3 эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и витамина Е.

Омега-3 были открыты в 1923 г. группой американских ученых, однако вплоть до 80-х годов прошлого века их биологическая роль оставалась малоизученной. В 1988 г. датские ученые показали, что эскимосы, живущие в Гренландии и употребляющие большое количество жирной рыбы, имеют большую продолжительность жизни и меньший риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими народами, а также по сравнению с эскимосами, сменившими место жительства и систему питания. На сегодняшний день известно, что дефицит омега-3 является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако это далеко не единственная область применения данного комплекса. Во многих исследованиях показана польза от приема омега-3 в различных областях медицины: психиатрии (шизофрения, депрессивные расстройства), офтальмологии (катаракта, макулярная дистрофия), эндокринологии (осложнения сахарного диабета). Предполагается, что дефицит омега-3 также играет роль в развитии нарушений репродуктивной системы, прежде всего, нарушений сперматогенеза у мужчин и менструального цикла у женщин. Многие исследователи считают, что прием омега-3 может приносить потенциальную пользу пациенткам с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, имеющих избыточную массу тела, или на этапе планирования беременности или подготовки к циклу ВРТ (как правило, омега-3 назначается обоим супругам) [6].

Роль препаратов омега-3 в комплексном лечении генитального эндометриоза изучена в различных исследованиях. Проблема терапии эндометриоза крайне актуальна в современном мире: заболеваемость неуклонно увеличивается, эндометриозом чаще страдают молодые пациентки, а основными симптомами являются болевой синдром

и бесплодие, что оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни. Поэтому поиск различных методов лечения эндометриоза и связанных с ним осложнений находится в эпицентре внимания врачей различных специальностей. Khanaki K. и соавт. показали, что соотношение между ЭПК и арахидоновой кислотой в сыворотке крови пациенток отражает степень тяжести заболевания [20]. Кроме того, употребление большого числа омега-3 в пищевых продуктах уменьшает выраженность дисменореи при эндометриозе, что способствует улучшению качества жизни пациенток [21]. Согласно результатам одного из крупнейших в мире исследований – Исследование здоровья медсестер (англ. Nurses' Health Study), у пациенток, употребляющих в пищу омега-3 в количестве выше 75-го процентиля, на 22% реже диагностировали генитальный эндометриоз [22].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста. Согласно данным ВОЗ, СПКЯ является наиболее частой причиной ановуляции и связанного с ней ановуляторного бесплодия, затрагивая 4–12% популяции женщин во всем мире [23]. Диагностические критерии СПКЯ в настоящее время включают наличие олиго- и/или ановуляции, клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении, а также поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования [24]. СПКЯ часто сопровождается различными метаболическими нарушениями – инсулинорезистентностью, дислипидемией, ожирением, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и связанных с этими патологиями осложнений. Большинство опубликованных работ демонстрируют положительное влияние приема омега-3 на метаболический профиль пациенток с СПКЯ. Группа исследователей из Ирландии показали, что назначение омега-3 пациенткам с СПКЯ улучшает андрогенный профиль, а также показатели липидограммы у моло-

дых пациенток [25]. Одним из фрагментов данной работы был анализ культуры тека-клеток яичника коровы: в данной модели арахидоновая кислота модулировала секрецию андростендиона, что может служить объяснением клинических данных. Похожие результаты были получено в исследовании ученых из Ирана: назначение омега-3 у пациенток с СПКЯ приводило к снижению соотношения общий холестерин/липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности, но не влияло значимо на уровень триглицеридов [26]. Авторы связывают данные эффекты с активацией экспрессии параоксоназы-1 – фермента, препятствующего перекисному окислению липидов, т.е. обладающего антиоксидантной активностью, сывороточная ферментативная активность пароксоназы была значимо выше в группе пациенток, получавших омега-3. Авторы рекомендуют прием омега-3 всем пациенткам с СПКЯ для снижения кардиоваскулярных рисков. Особого внимания заслуживают пациентки с СПКЯ, имеющие избыточную массу тела и ожирение, поскольку при сочетании данных состояний вероятность развития метаболических нарушений увеличивается. Mohammadi E и соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании назначали препараты омега-3 молодым пациенткам с СПКЯ и избыточной массой тела/ожирением. Прием омега-3 в течение 8 недель приводил к значимому снижению уровня адипонектина, глюкозы, инсулина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также индекса инсулинорезистентности (в сравнении с группой плацебо). Кроме этого, в группе пациенток, принимавших омега-3, наблюдали снижение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеинов высокой плотности по сравнению с исходными показателями [27]. Следует отметить, что механизм благоприятного воздействия омега-3 на метаболический профиль у пациенток с СПКЯ не определен, что во многом связано с тем, что клеточные механизмы, лежащие в осно-



рекомендован в качестве дополнительного источника

- **омега-3 ПНЖК**
(докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот),
- **фолиевой кислоты (B9)**
- **витаминов А, D, Е, В12**

для женщин

- ▲ планирующих зачатие
- ▲ беременных
- ▲ кормящих грудью

Состав: рыбий жир (страна добычи – Исландия), желатин, витамин Е, фолиевая кислота, витамин В12.

Суточный прием (4 капсулы/2г) содержит, не менее:

- омега-3 ПНЖК – 400 мг, в т.ч. докозагексаеновая кислота – 200 мг, эйкозапентаеновая кислота – 160 мг
- витамин А – 0,6 мг
- витамин D₃ – 5,0 мкг
- витамин Е – 4,0 мг
- витамин В12 – 0,6 мкг
- фолиевая кислота – 100 мкг



120 капсул по 0,5 г
Продукт компании «Экко Плюс» www.eccoplus.com

ве формирования метаболических нарушений при СПКЯ, окончательно не изучены. Исследования в данной области продолжаются: с появлением новых лабораторных методов изучаются новые возможные мишени воздействия омега-3 на метаболический профиль пациенток с СПКЯ [28]. Несмотря на большое число исследований, демонстрирующих положительные эффекты назначения омега-3 женщинам с СПКЯ, мета-анализ, проведенный в 2016 г., не показал значимого влияния омега-3 на андрогенный профиль у пациенток с СПКЯ [28]. Влияние омега-3 на липидный профиль также оценивали только в отдельных исследованиях, имеющих различные ограничения по объему выборки, дизайну исследования, а также критериям диагностики и включения/исключения.

Репродуктологи и андрологи часто назначают препараты омега-3 пациентам перед вступлением в программу ВРТ. Такие исследования представляют большой научный интерес, поскольку в рамках программы ВРТ возможно проанализировать потенциальные механизмы воздействия антиоксидантов на репродуктивную функцию.

Так, Mirabi P. и соавт. показали, что концентрация ЭПК в сыворотке пациенток является независимым предиктором качества полученных ооцитов в циклах ВРТ [29]. Похожие результаты были получены в работах ученых из Нидерландов: прекоцепционное потребление в пищу большого числа продуктов, богатых омега-3, увеличивало число эмбрионов с отличной морфологией, не оказывая негативного влияния на овариальный ответ и гормональные показатели [30]. Существуют противоположные данные – в проспективном когортном исследовании Jungheim E.S. и соавт. повышение альфа-линоленовой кислоты в крови пациенток, проходящих программу ЭКО, было ассоциировано со снижением частоты наступления беременности [31]. Авторы предполагают, что негативное влияние уровня альфа-линоленовой кислоты может быть связано с нарушением процесса имплантации, хотя патогенетические механизмы данных нарушений на сегодняшний день неизвестны.

Известно, что ЭПК и ДГК преобладают в животных источниках омега-3, то есть в жире рыб. А растительные источники (масла) хоть и содержат омега-3, но большая часть омега-3 в них представлена кислотой АЛК. В свете результатов представленных исследований можно утверждать, что рыбий жир предпочтительнее растительных источников, так как, кроме вышеназванного преимущества, является органическим, не синтезированным продуктом, что особенно актуально в контексте планирующей беременности.

Многие исследователи подчеркивают положительное влияние препаратов омега-3 на параметры сперматогенеза у мужчин, особенно у мужчин с патозооспермией неясной этиологии. Еще в конце XX в. было показано, что уровень ДГК в мембране сперматозоидов значимо ниже у мужчин с астенозооспермией и бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами. В более поздних работах продемонстрирована значимая положительная корреляция между уровнем омега-3 в семенной плазме

и ферментативной активностью антиоксидантной системы [32]. В клинических исследованиях отмечено положительное влияние препаратов омега-3 на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов [33]. Кроме того, омега-3 применяются в составе комплексной терапии эректильной дисфункции, особенно у молодых мужчин или мужчин с сахарным диабетом, гипертонической болезнью или ишемической болезнью сердца, имеющих противопоказания к назначению других препаратов [34].

МЕЛАТОНИН

Мелатонин – основной гормон эпифиза, синтезируется мелатонин в организме человека (преимущественно во время сна), основной функцией данного гормона является регуляция суточных ритмов. Мелатонин был открыт в 1953 г. американским дерматологом Аароном Лернером, изучавшим патогенез витилиго. Во второй половине XX в. многие исследователи изучали биологическую роль мелатонина, однако в практической медицине подобные препараты фактически не применялись. Антиоксидантные свойства мелатонина были открыты в 1993 г. американским ученым Расселом Рейтером, и в 21 веке мелатонин широко применяется в клинической практике, в том числе и в репродуктивной медицине.

В 2008 г. ученые из Японии показали, что прием мелатонина в программе ЭКО увеличивает частоту оплодотворения ооцитов, но не влияет на частоту наступления беременности и живорождения [35]. Большинство последующих исследований были направлены на поиск категорий пациенток, которым назначение мелатонина принесет наибольшую пользу. В исследовании Eryilmaz O.G. и соавт. мелатонин назначали женщинам с бесплодием неясного генеза, имеющим различные нарушения сна, во время стимуляции суперовуляции в программе ЭКО. Интересно, что прием мелатонина оказывал значимое благоприятное воздействие на эмбриологические характеристики цикла (число ооцитов, доля зрелых ооцитов, качество эмбриона), но не влиял на качество сна пациенток и клинические исходы цикла [36]. Противоположные данные были получены в исследовании Unfer V. и соавт.: пациенткам с повторными неудачами ЭКО назначали мелатонин в комбинации с миоинозитолом в течение 3-х месяцев, в результате среднее число ооцитов, эмбрионов, а также частота наступления клинической беременности были значимо выше аналогичных показателей в предыдущих циклах у этих же пациенток [37]. В 2014 г. начато крупное клиническое исследование эффективности мелатонина в лечении бесплодия: в рамках данной работы проводится оценка различных доз мелатонина на результаты программы ЭКО.

Репродуктивные эффекты мелатонина не ограничиваются влиянием на фертильность женщин: сперматозоиды также имеют рецепторы к мелатонину. В экспериментах *in vitro* показано, что добавление мелатонина к образцам эякулята увеличивает общую подвижность

сперматозоидов [38]. Концентрация мелатонина в семенной плазме является одним из критериев оценки тяжести патозооспермии [39]. Мелатонин показал себя эффективным для улучшения показателей эякулята как на моделях животных, так и на модели человека *in vitro*. Однако препараты мелатонина применяются в андрологии менее широко по сравнению с другими антиоксидантами. В исследовании Вејагапо I. и соавт. назначение мелатонина пациентам с патозооспермией перед циклом ВРТ приводило к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов, а также к повышению числа эмбрионов отличного качества [40].

КОФЕРМЕНТ Q

Кофермент Q (убихинон) – это группа коферментов, содержащих хиноидную группу (обозначается Q) и несколько изопрениловых групп (у человека – 10, поэтому кофермент Q10). Химическая структура кофермента Q10 была открыта в 1957 г., а в 60-х г.г. прошлого века был создан препарат, который активно применяли в терапии кардиологической патологии. В 1978 г. Питер Митчел получил Нобелевскую премию в области химии за связанные с убихиноном исследования.

Убихинон является компонентом цепи переноса электронов и принимает участие в процессе окислительного фосфорилирования. Кофермент Q10 синтезируется в организме человека из мевалоновой кислоты и производных тирозина и фенилаланина. Пищевыми источниками кофермента Q10 являются различные сорта мяса (курица, говядина), растительные масла, орехи.

Биоэнергетические и антиоксидантные свойства кофермента Q10 указывают на его возможную роль в биохимии спермы и фертильности человека. Кофермент Q10 обнаруживается в семенной жидкости человека, при этом его концентрация ассоциирована с концентрацией и подвижностью сперматозоидов. Различные исследователи наблюдали обратную корреляцию между уровнем кофермента Q10 в семенной плазме, маркерами оксидативного стресса и концентрацией сперматозоидов с патологической морфологией, что стало основанием для широкого назначения данного препарата мужчинам с нарушениями репродуктивной функции. При этом имеющиеся в литературе данные относительно влияния кофермента Q10 на параметры эякулята остаются противоречивыми. Safarinejad M.R. и соавт. показали, что ежедневный прием 200 мг кофермента Q10 приводит к значимому улучшению концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов у пациентов с олигоастенотератозооспермией неясной этиологии [41]. В исследовании Nadjarzadeh A. и соавт. назначение аналогичной дозы препарата мужчинам с патозооспермией приводило к снижению уровня маркеров оксидативного стресса, но не влияло на показатели спермограммы [41]. По данным мета-анализа, проведенного в 2013 г., кофермент Q10 в целом положительно влияет на основные показатели спермограммы,

однако ничто не указывает на его эффективность в повышении частоты наступления беременности и живорождения [42].

Роль кофермента Q10 в женской репродуктивной системе на сегодняшний день изучена недостаточно. Özcan P. и соавт. в исследованиях на мышах показали, что кофермент Q10 уменьшает повреждение ткани яичника в условиях окислительного стресса [42]. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для широкого использования препаратов кофермента Q10 в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на быстрое развитие различных методов диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции, распространенность бесплодия постоянно увеличивается, а эффективность программ ВРТ остается на стабильном уровне и не имеет тенденции к повышению. В связи с этим интерес исследователей вызывает поиск новых подходов, способных повысить показатели общего и репродуктивного здоровья пациентов, приводя к повышению эффективности лечения бесплодия без существенного увеличения затрат. Врачи различных специальностей (гинекологи, андрологи, эндокринологи) в дополнении к традиционным методам терапии бесплодия дают рекомендации по изменению образа жизни и назначают антиоксидантные комплексы.

Существует большое число отдельных исследований, демонстрирующих пользу от приема антиоксидантных препаратов на этапе подготовки к самостоятельной беременности или к циклу ВРТ. Однако, согласно данным Кохрановского обзора, прием различных антиоксидантных комплексов не увеличивает шансы наступления беременности у субфертильных пациенток [43]. Сложность изучения данной проблемы обусловлена несколькими факторами. Во-первых, вследствие гетерогенности исследований (различные группы пациентов, критерии включения и исключения, дозы и комбинации препаратов) сложно обобщить имеющиеся результаты. Во-вторых, в большинстве работ изучали отдельные параметры (параметры спермограммы, уровни гормонов, эмбриологические характеристики или частоту наступления беременности), что делает невозможным проведение комплексного анализа влияния антиоксидантов на репродуктивную систему человека. В-третьих, ни в одном из крупных исследований не оценивали частоту живорождения в качестве конечной точки. Наконец, витамины и антиоксидантные добавки не являются рецептурными препаратами, их реализация происходит не только в аптеках, но и в магазинах здоровой пищи, интернет-магазинах, супермаркетах, фитнес-клубах. Поэтому учет распространения данных препаратов крайне затруднен.

Витамины и антиоксиданты широко распространены во всем мире, эти препараты часто назначаются при подготовке к самостоятельной беременности или циклу ВРТ. Для создания алгоритмов индивидуальной подготовки пациентов к беременности необходимо проведение дальнейших исследований достаточной мощности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jose-miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician*. 2007;75:849–56.
2. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility—a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):575–88.
3. Долгушина Н.В., Ратушняк С.С., Сокур С.А., Глинкина Ж.И., Калинина Е.А. Риск анеуплоидии эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с патозоспермией (мета-анализ). *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 4–13.
4. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril. American Society for Reproductive Medicine*; 2008, Nov; 90(5 Suppl): S60.
5. Казанцева Е., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бенз(а) пирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 68–78.
6. Казанцева Е., Долгушина Н.В., Ильченко И.Н. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 10–7.
7. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299–348.
8. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman BM. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4): 345–57.
9. Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: Can we intervene? *Fertil Steril* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016; 105(3): 548–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.013>.
10. Иванча К.А., Сыркашева А.Г., Володина М.А., Пятаева С.В., Суханова Ю.А., Высоких М.Ю. и др. Роль маркеров оксидативного стресса в прогнозировании исходов вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 98–103.
11. Ehsan M, Moaddab A, Ganji M. Oxidative stress biomarkers in endometrial secretions : A comparison between successful and unsuccessful in vitro fertilization cycles. *J Reprod Immunol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016; 116: 70–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.05.003>.
12. Ruder EH, Hartman T, Reindollar RH, Goldman BM. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014; 101(3): 759–66.
13. Ishikawa Y, Tanaka H, Akutsu T, Koide K, Sakuma M, Okazaki M et al. Prenatal vitamin A supplementation associated with adverse child behavior at 3 years in a prospective birth cohort in Japan. *Pediatr Int*. 2016; 58: 855–61.
14. Demirel S, Ozkaya MO. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 94(6):2465–6.
15. Kim K, Bloom MS, Browne RW, Bell EM, Yucel RM, Fujimoto VY. Associations between follicular fluid high density lipoprotein particle components and embryo quality among in vitro fertilization patients. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2016; 34(1): 1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0826-x>.
16. Best MW, Wu J, Pauli SA, Kane MA, Pierzchalski K, Session DR, et al. A role for retinoids in human oocyte fertilization : regulation of connexin 43 by retinoic acid in cumulus granulosa cells. *J Assist Reprod Genet*. 2015; 21(6): 527–34.
17. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-anari A. Nadjarzadeh MDA. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed*. 2016; 14(12): 729–36.
18. Gual-frau J, Abad C, Amengual MARÍAJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-maynou J, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil*. 2015; 18(January 2014): 1–5.
19. Bisht S, Dada R. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies. *Front Biosci*. 2017; Jun 1(9): 420–427.
20. Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Sadeghi MR, Darabi M, et al. Evaluation of the Relationship between Endometriosis and Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Iran Biomed J*. 2012; 16(January): 38–43.
21. Hansen S, Knudsen U. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obs Gynecol Reprod Bio*. 2013; 169(2): 162–71.
22. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. 2010; 25(6): 1528–35.
23. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2004; 18(5): 671–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693404000914>.
24. Azziz R, Tarlatzis R, Dunaif A, Ibanez L, Pugeat M, Taylor A, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004; 81(1): 19–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820302853X>.
25. Phelan N, Connor AO, Tun TK, Correia N, Boran G, Roche HM, et al. Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome : results from a cross-sectional analysis and a randomized , placebo-controlled , crossover trial 1–4. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(3): 652–62.
26. Mohammadi E, Raftaf M. Benefits of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Paraoxonase 1 Activity and Lipids Ratios in Polycystic Ovary Syndrome. *Heal Promot Perspect*. 2012;2(2):197–204.
27. Mohammadi E, Raftaf M, Farzadi L. Effects of omega – 3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(July):511–8.
28. Zaree M, Sc M, Shahnazi V, Sc M, Fayezi S, Ph D, et al. Expression Levels of PPAR γ and CYP-19 in Polycystic Ovarian Syndrome Primary Granulosa Cells : Influence of ω -3 Fatty Acid. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(2):197–204.
29. Mirabi P, Chaichi MJ, Esmailzadeh S, Gholam S, Jorsaei A, Bijani A. The role of fatty acids on ICSI outcomes : a prospective cohort study. *Lipids Health Dis* [Internet]. *Lipids in Health and Disease*; 2017;16(18):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0396-z>.
30. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, Vries JHM De, Macklon NS, Laven JSE, et al. Increased pre-conception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertil Steril*. 2011; 95(5): 1820–3.
31. Jungheim E, Macones G, Odem R, Patterson B, Moley K. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012; 96(4): 880–3.
32. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia : a double-blind , placebo-controlled , randomised study. *Andrologia*. 2011; 43(1): 38–47.
33. Yao DF, Mills JN. Male infertility : lifestyle factors and holistic , complementary , and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016;18(3):410–8.
34. Gambone JC, Morris MA, Esposito K, Giugliano D, Ignarro LJ. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. *Int J Impot Res* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;24(2):61–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2011.51>.
35. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res*. 2008;44(3):280–7.
36. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances , but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(9):815–20.
37. Unfer V, Raffone E, Rizzo P, Buffo S. Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality : a prospective , longitudinal , cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(11):857–61.
38. Ortiz A, Espino J, Bejarano I, Lozano G, Monllor F, Garcia J, et al. High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure to melatonin improves aspects of sperm motility. *J Pineal Res*. 2011;50(2):132–9.
39. Kratz A, Piwowar A, Michal Zeman C. Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility. *Reprod Fertil Dev*. 2016;28(4):507–15.
40. Date R, Date R, Date A, Manuscript O. Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa. *J Pineal Res*. 2014;57(3):333–9.
41. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q 10 (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind , Placebo Controlled , Randomized Study. *J Urol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;188(2):526–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.131>.
42. Lafuente R, González-comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1147–56.
43. Mg S, Brown J, Clarke J, Rj H. Antioxidants for female subfertility (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):123.

И.А. АПОЛИХИНА^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.А. ГОРБУНОВА¹¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва²Институт профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА В МЕНОПАУЗЕ:

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ В РОССИИ

Наиболее чувствителен к дефициту эстрогенов эпителий слизистой влагалища и уретры, следовательно, при развитии генитоуринарного синдрома в менопаузе восполнение дефицита эстрогенов на местном уровне наиболее простой и безопасный метод лечения. В статье приведены результаты анкетирования врачей акушеров-гинекологов России по вопросам диагностики и лечения проявлений ГУСМ с применением локальных эстрогенов.

Ключевые слова: эстриол, локальная эстрогенотерапия, генитоуринарный синдром в менопаузе, вульвовагинальная атрофия, недержание мочи, менопауза, ГУСМ.

I.A. APOLIKHINA^{1,2}, MD, Prof., GORBUNOVA E.A.¹¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow²Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University

GENITOURINARY SYNDROME IN MENOPAUSE: HOW IS IT TREATED IN RUSSIA?

Results of the survey of obstetricians and gynaecologists

The epithelium of the mucous tunic of the vagina and urethra is the most sensitive to the shortage of estrogens, hence, in the development of the genitourinary syndrome in menopause compensation of the estrogen deficit is the simplest and safest method of treatment. This article contains the results of a questionnaire on the diagnosis and treatment of GUSiM by the Russian obstetricians, with the use of topical estrogens.

Keywords: Estriol, local estrogenotherapy, genitourinary syndrome in menopause, vulvovaginal atrophy, urine incontinence, menopause, GUSiM.

Согласно современным представлениям, генитоуринарный синдром в менопаузе – это комплекс симптомов, который возникает у женщин на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов и проявляется в виде физиологических и даже анатомических изменений во влагалище, уретре и мочевом пузыре, наружных половых органах и промежности [1–3].

Термин «генитоуринарный синдром в менопаузе» (ГУСМ) (genitourinary syndrome of menopause, GSM) как более емкое и точное, чем «атрофический вульвовагинит», «вульвовагинальная атрофия» или «урогенитальные расстройства», определение проявлений дефицита эстрогенов в структурах мочеполовой системы одобрен коллегиально в 2013–2014 гг. исполнительными комитетами профессиональных сообществ (Международное общество специалистов по изучению сексуального здоровья женщин, International society for the study of women's sexual health, ISSWSH и Североамериканское общество специалистов по менопаузе, North American menopause society, NAMS). В 2014 г. обоснование нового определения опубликовано сразу в нескольких авторитетных тематических журналах международного уровня [2]. Развитие репродуктивной и мочевой систем уже на эмбриональном уровне тесно взаимосвязано: влагалище, вульва, уретра, мочевой пузырь, структуры тазового

дна развиваются из уrogenитального синуса. Строение уретрального эпителия сходно с эпителием влагалища, он также способен синтезировать гликоген и так же чувствителен к эстрогенам, как и слизистая влагалища. Единый источник эмбрионального происхождения, а также общий патогенез развития атрофии в тканях влагалища и уретры женщин на фоне дефицита эстрогенов в пери- и постменопаузе приводит к тому, что при ГУСМ постепенно прекращается митотическая активность клеток слизистой не только влагалища, но и уретры, исчезает слой клеток с гликогеном и происходит элиминация лактобацилл как во влагалище, так и в мочевыводящих путях, повышается уровень pH. На фоне атрофических и дистрофических процессов в тканях мочеполовых органов возрастает риск развития вагинальных и мочевых инфекций, язв или трещин, учащается мочеиспускание, повышается частота болезненного мочеиспускания, urgentных позывов. Кроме того, к эстрогенам высокочувствительны норадренергические нейроны, расположенные во влагалищных сводах и участвующие в поддержании тонуса уретры и стенки влагалища [4]. Дефицит эстрогенов из-за угасания функции яичников приводит не только к сокращению количества эстрогеновых рецепторов в тканях мочеполового тракта, но и к снижению чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину,

а миофибрилл – к норадреналину, из-за чего уменьшается объем и сократительная активность миофибрилл в сфинктере уретры и детрузоре. Нарушения рецепторного аппарата мочеполовой системы влекут за собой каскад тканевых изменений, включая в себя не только формирование вульвовагинальной атрофии, но и частое развитие таких расстройств мочеиспускания, как цисталгия, ноктурия, гиперактивный мочевого пузыря и недержание мочи [5, 6].

Если диагностика ГУСМ не вызывает сложностей, то вопросы лечения обсуждаются постоянно в мировой практике: появляются новые препараты, аппаратные методы для решения этой проблемы [1, 7–11]. Кроме того, показали свою эффективность доступные селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (оспемифен), которые не являются агонистами эстрогена во влагалище [12], и синтетический стероид с тканеспецифичным действием тиболон [13]. ГУСМ развивается на фоне дефицита эстрогенов в менопаузе, а, т. к. наиболее чувствителен к дефициту эстрогенов эпителий слизистой влагалища и уретры, следовательно, восполнение дефицита эстрогенов на местном уровне, по сути, является наиболее простым и безопасным методом лечения различных проявлений ГУСМ. Тем не менее гормонофобия как у врачей, так и у пациентов порой приводит к тому, что своевременное назначение лечения этого состояния и назначение терапии с доказанной эффективностью и безопасностью не является безусловным. Порой лечение проводится чем угодно, но только не гормонами: например, метилурациловой мазью, персиковым маслом или синтомициновыми свечами либо совсем не лечится и расценивается как естественное

проявление старения, в которое не имеет смысла вмешиваться.

Мы задались вопросом, а когда и почему происходит поворот на неверную дорогу в лечении такого распространенного состояния, как ГУСМ? Для того чтобы получить объективную, а не голословную оценку методов лечения ГУСМ врачами в России, мы выступили с инициативой об анкетировании гинекологов. Анкетирование было анонимным, с помощью специально разработанной нами анкеты, где мы использовали те вопросы, которые наиболее часто нам задают врачи на лекциях и которые достаточно часто вызывают сомнения или неуверенность у наших коллег. Опрос проводили в Уфе, Казани, Волгограде, Саратове, Самаре, Нижнем Новгороде, Барнауле, Новосибирске, Санкт-Петербурге, Москве и Московской области, Воронеже, Ростове-на-Дону, Тюмени, Екатеринбурге, Челябинске, Перми, Красноярске, Омске, Иркутске. Первоначально заполнить анкету было предложено 3 190 врачам акушерам-гинекологами, каждый четвертый из специалистов (25%) отказался участвовать в анкетировании. Всего было опрошено 2 379 врачей в 7 регионах России, за исключением Дальнего Востока (рис. 1).

Первый вопрос касался диагностики ГУСМ или ВВА (вульвовагинальной атрофии) – мы использовали этот термин, т. к. пока еще не все гинекологи ввели в свой профессиональный словарь новую терминологию и продолжают традиционно пользоваться термином ВВА согласно коду МКБ-10. На вопрос: «Как часто Вы выявляете признаки ВВА у пациенток 45–50 лет?» с вариантами ответов «всегда» (у каждой пациентки), «часто» (у каждой второй пациентки), «иногда» (у одной из

Рисунок 1. Карта Российской Федерации с границами регионов

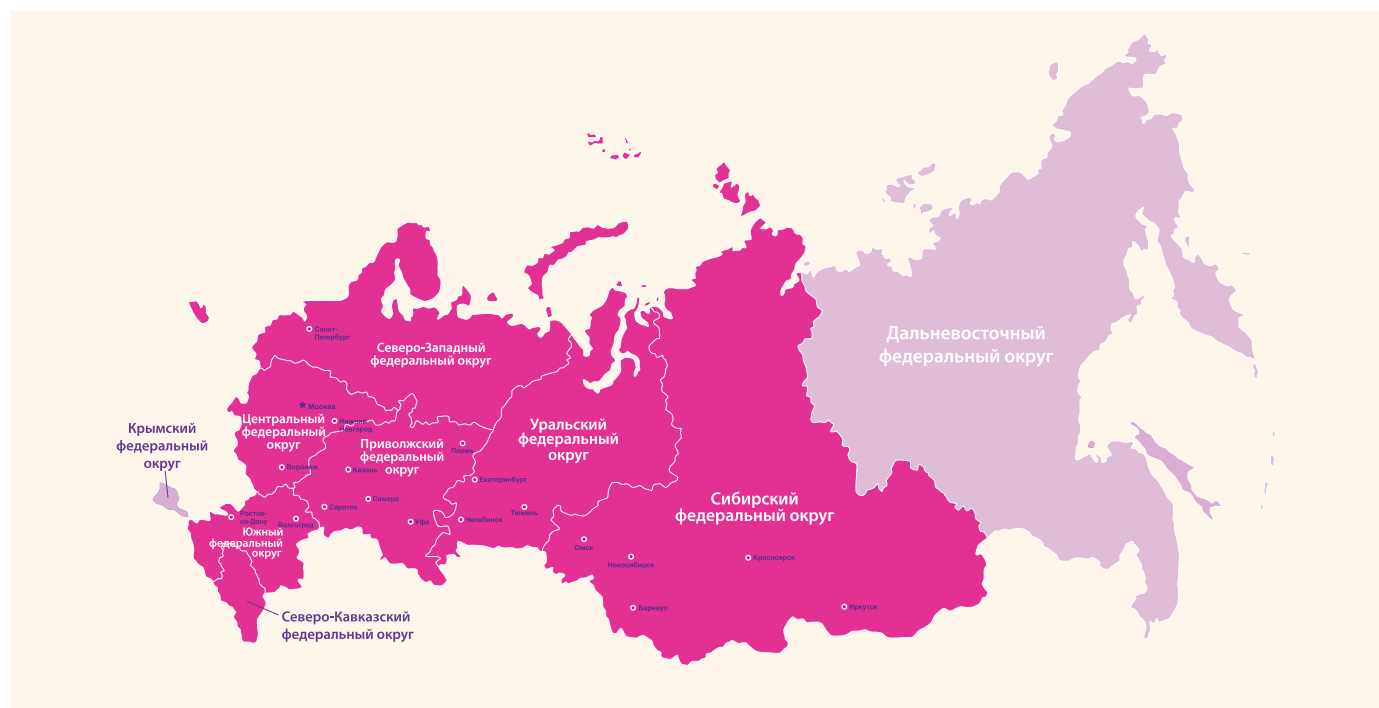


Таблица 1. Оценка индекса вагинального здоровья
Индекс вагинального здоровья: сумма баллов = _____ из 25 баллов

Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика эпителия	Баллы ИВЗ
Отсутствуют	>6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 балл – высшая атрофия
Скудные, желтоватые	5,6–6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 балла – выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1–5,5	Минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 балла – умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7–5,0	Умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 балла – незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	<4,6	Нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 баллов – норма

Рассматривают 5 показателей: объем, качество и pH влагалищных выделений и состояние эпителия влагалища – его увлажненность, эластичность, истонченность. Каждый из параметров оценивается по 5-балльной шкале, затем баллы суммируются.

3–5 пациенток), «редко» (например, одна пациентка на прием) – 64% (1 533 человек) врачей-гинекологов ответили, что часто или всегда (рис. 2). Это совпадает с данными мировой статистики, ведь средний возраст наступления менопаузы 51 год, в то время как угасание репродуктивной функции и поздний переход в менопаузу, согласно критериям STRAW+10, занимает 1–3 года, и уже тогда, еще до появлений субъективных ощущений, появляются признаки ВВА. Объективно их можно оценить в ходе гинекологического осмотра с помощью расчета индекса вагинального здоровья и врачом-цитологом индекса созревания вагинального эпителия [5, 14]. Тщательный осмотр особенно важен при так называемом феномене «молчаливой атрофии», ведь диагностика ВВА часто затруднена. Многие женщины воспринимают сим-

птомы ВВА – сухость, зуд и жжение во влагалище, повышенную чувствительность, дискомфорт во влагалище, а также отсутствие лубрикации, диспареунию как естественные проявления старения и нечто неизбежное и не обращаются за помощью, перенося жалобы молча: 77% женщин с симптомами ВВА стесняются обсуждать эти симптомы с врачом [15, 16].

Улучшение диагностики ВВА или ГУСМ является первым шагом для своевременного подбора метода лечения ГУСМ с доказанной эффективностью и улучшения качества жизни женщины в постменопаузе [17]. Коррекция ГУСМ включает ряд задач: восполнение дефицита эстрогенов, нормализация уровня pH слизистой, восполнение дефицита лактофлоры, улучшение кровоснабжения и увлажнения слизистых, стимуляция синтеза коллагена и роста мышечной массы, профилактика пролапса и недержания мочи. Поэтому наш второй вопрос касался своевременного назначения терапии ГУСМ: «Как часто Вы назначаете терапию ВВА у пациенток старше 45–50 лет?» (рис. 2) с вариантами ответов «всегда» – у каждой пациентки с ВВА, «иногда» – у каждой второй пациентки, редко – у одной из 3–5 пациенток, «очень редко» – у одной из 6 и более пациенток. Лишь 43% – 1 015 из 2 379 гинекологов ответили, что делают это всегда. Коварство ГУСМ в том, что на фоне отсутствия лечения (в то время как другие проявления дефицита эстрогенов, например приливы, со временем исчезают естественным образом) симптомы ГУСМ лишь прогрессивно ухудшаются с годами, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни и сексуальной функции у женщины. Проявления данного состояния невозможно уменьшить и купировать без лечения [1, 18]. Поэтому лечить ГУСМ надо обязательно и начинать это еще на фоне «молчаливой атрофии» при индексе вагинального здоровья 18–20 баллов или ниже (табл. 1).

Рисунок 2. Ответы на вопрос: «Как часто Вы выявляете признаки вульвовагинальной атрофии (ВВА) у пациенток старше 45–50 лет?» (n = 2 379)

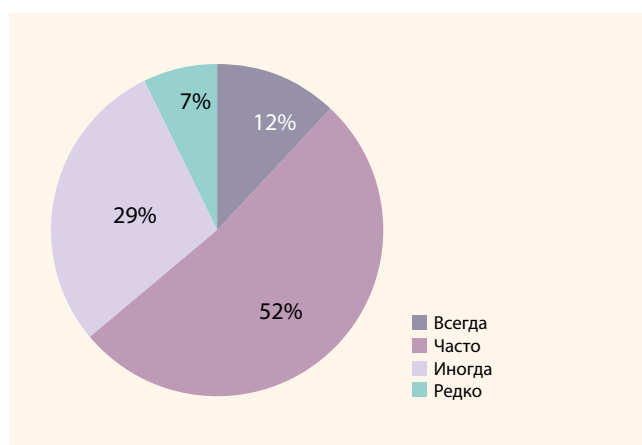
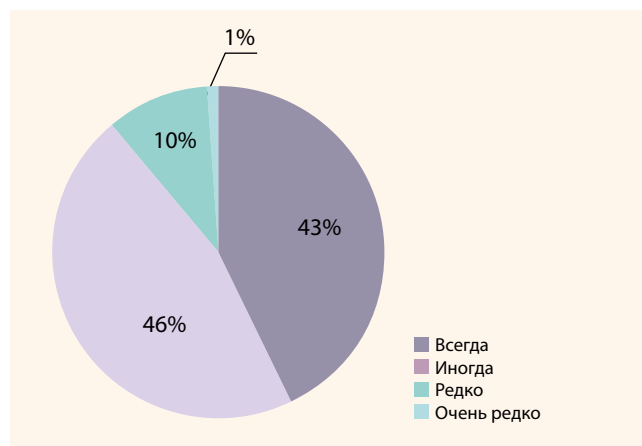


Рисунок 3. Ответы на вопрос: «Как часто Вы назначаете терапию вульвовагинальной атрофии (ВВА) у пациенток старше 45–50 лет?» (n = 2 379)

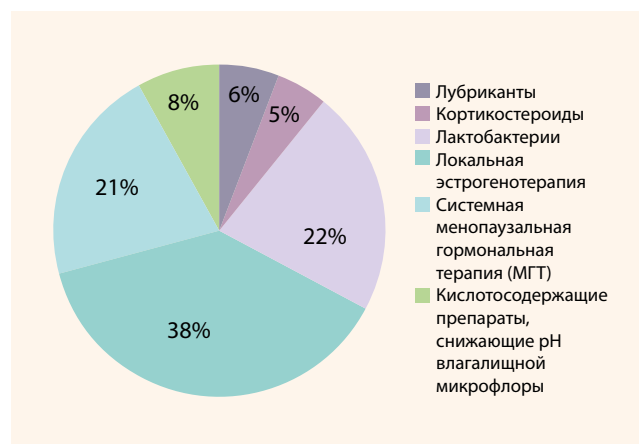


Поэтому, естественно, наш следующий вопрос касался средств, которые врачи назначают для лечения ГУСМ: «Какие средства для лечения ВВА Вы используете?» с возможностью выбрать несколько вариантов ответов: лубриканты, кортикостероиды, лактобактерии, локальная эстрогенотерапия, системная менопаузальная гормональная терапия (МГТ), кислотосодержащие препараты, снижающие pH влагалищной микрофлоры (рис. 4). Согласно клиническим руководствам, которые использовались до публикации в 2016 г. рекомендаций IMS [18], терапией первой линии для женщин с симптомами ГУСМ или ВВА (диспареунии и сухость) являлись негормональные вагинальные лубриканты и увлажнители [19]. Но более актуальная редакция рекомендаций, опубликованная в 2016 г., вывела в качестве 1-й линии терапии вагинальное применение эстрогенов. Однако лубриканты все еще остаются методом облегчения местной симптоматики для женщин, у которых нежелательно применение эстрогенов либо их действия недостаточно для достижения эффекта [18]. Наиболее популярны в этом направлении средства на основе гиалуроновой кислоты. Они, как правило, регистрируются не как лекарственные препараты, а как косметические средства и средства для гигиены. Также, учитывая элиминацию лактобактерий на фоне гипоестрогении, имеются рекомендации о длительном применении местных или пероральных средств для профилактики вторичных рецидивирующих инфекций мочеполовых путей в постменопаузе, что имеет доказанную эффективность [20].

Но этиопатогенетически при ГУСМ обоснована локальная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [18]. Несмотря на то что ГУСМ является следствием дефицита эстрогенов, восполняя его с помощью системной МГТ, необходимо помнить, что системная МГТ не оказывает влияния на симптомы ГУСМ со стороны мочевыводящей системы («уринарные симптомы»), а именно недержание мочи (НМ), цисталгия, цистоуретрит, гиперактивный мочевого пузыря (ГМП), рецидивирующие инфекции

мочевыводящих путей [21]. Более того, доказано, что системная МГТ, напротив, ухудшает симптомы НМ и ГМП, о чем говорится в рекомендациях IMS: «Во всех этих исследованиях было показано, что системная заместительная терапия эстрогенами повышает риск развития как стрессового, так и ургентного недержания мочи, и было выявлено, что у женщин, исходно жаловавшихся на недержание мочи, симптомы усугублялись. Это также нашло свое отражение в ухудшении качества жизни». При лечении недержания мочи в менопаузе приоритетной линией терапии остается тренировка мышц тазового дна, а топические эстрогены могут облегчать проявления НМ, уменьшать проявления ургентности, сокращать частоту ночного мочеиспускания на 1–2 в сутки меньше, сокращать учащенное мочеиспускание, а также снижать уровень pH влагалища, что способствует восстановлению микробиоценоза влагалища и снижению частоты рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [18]. Таким образом, локальное применение эстрогенов в форме вагинальных кремов, свечей, таблеток, колец с очень низкой системной абсорбцией остается первой линией терапии для лечения диспареунии и фактически сексуальной дисфункции, связанной с ВВА, а также периодически повторяющихся инфекций мочевыводящих путей на фоне ВВА [18, 22]. Поэтому при наличии этой симптоматики, а также выявлении признаков пролапса тазовых органов для устранения ГУСМ показано применение топической МГТ. Также возможно использование локальной МГТ совместно с системной [23]. К системной терапии относятся препараты, содержащие эстрадиол и эстриол. Для локальной МГТ в России зарегистрированы только препараты, содержащие эстриол (крем вагинальный с аппликатором, суппозитории вагинальные, капсулы вагинальные), в то время как за рубежом используют также вагинальные кольца с эстрадиолом. Уникальность эстриола заключается в том, что этот эстроген проявляет избирательную активность именно в отношении уrogenитального тракта. Специфическое связывание эстриола в тканях влагалища у женщин в постменопаузе, не наблю-

Рисунок 4. Ответы на вопрос: «Какие средства лечения ВВА вы используете?» (n = 2 379)



даемое в матке, было обнаружено R. Bergnik и соавт. (1997), что сделало его предпочтительным препаратом в лечении урогенитальных расстройств [24]. Кроме того, использование локальных препаратов с эстриолом отвечает главным задачам, которые стоят перед врачом, проводящим лечение ГУСМ: выбрать те средства, которые помогут слизистой пациентки противостоять повреждающим воздействиям, устранить или уменьшить уже имеющиеся повреждения, стимулировать процессы восстановления и обновления слизистой и микробиотоза с максимальной эффективностью и минимальным риском негативных последствий при длительном применении.

Развитие репродуктивной и мочевой систем уже на эмбриональном уровне тесно взаимосвязано: влагалище, вульва, уретра, мочевой пузырь, структуры тазового дна развиваются из урогенитального синуса. Строение уретрального эпителия сходно с эпителием влагалища, он также способен синтезировать гликоген и так же чувствителен к эстрогенам, как и слизистая влагалища

Учитывая, что эстриол выпускается различными производителями, мы задали вопрос респондентам относительно их предпочтений среди средств, используемых для локальной эстрогенотерапии, предложив вписать название 1–2 препаратов (рис. 5). При этом мы не ограничивали отвечающих собственным списком, решив таким образом выяснить, какие препараты с эстриолом для лечения ГУСМ назначают гинекологи в различных регионах. Докторами было указано 5 препаратов, содержащих эстриол: Овестин, Триожиналь, Эстрокад, Овипол Клио и Орниона. Надо заметить, что последние три препарата являются дженериками Овестина. При этом из всех перечисленных препаратов только у Овестина самая длительная история применения, это оригинальный препарат локального эстриола, на котором и проводились все клинические исследования. Еще в 1993 г. было проведено исследование, продемонстрировавшее эффективность эстриола в лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе [25]. Во всех 3х эстриол-содержащих суппозиториях используется 500 мг эстриола как разовая доза. Орниона, как и Овестин, также выпускается в виде вагинального крема. Триожиналь имеет в своем составе также лактобактерии LSR-35 и прогестерон, при этом в одной капсуле Триожиналя эстриола содержится 200 мг, поэтому для старта лечения и наступления терапевтического эффекта рекомендовано производителем использовать 2 его капсулы, т. е. 400 мг эстриола. Необходимо отметить что есть еще один препарат с эстриолом, который традиционно используется для лечения бактериального вагиноза, Гинофлор Э, он описывается как эстриол-содержащий препарат, но никем

из ответивших на анкету гинекологов он выбран не был. Возможно, это связано с тем, что данный препарат содержит эстриол в ультранизкой дозе 30 мг в одной вагинальной таблетке, а, по последним данным, наименьшая доза эстриола, показывающая эффективность при лечении ГУСМ (только для устранения симптомов ВВА, но не НМ), составляет 50 мг [26]. Лидером среди локальных эстриол-содержащих препаратов оказался Овестин – его предпочитает назначать 62% респондентов (2 267 врачей-гинекологов), на втором месте оказался Триожиналь – 21% (750 врачей), что оказалось в 3 раза меньше.

Совокупный процент дженериков, которые предпочитают назначать гинекологи, составил всего 17% (618 врачей).

Назначая дженерики, всегда надо помнить, что биоэквивалентность препаратов не всегда свидетельствует о терапевтической эквивалентности, т. к. биодоступность дженерической композиции и, следовательно, также профиль эффективности и безопасности может отличаться от оригинального препарата (ДИ 80–125%) из-за ряда обстоятельств: снижения стоимости активных субстанций для производства, включения в состав препарата вспомогательных веществ, не входящих в состав оригинала, для удешевления производства, изменений в технологии производства, изменения формы препарата и т. д. [27, 28]. Таким образом, при анкетировании выявлено, что большинство гинекологов предпочитают назначать Овестин.

Следующий вопрос касался лекарственной формы препарата Овестин, которую предпочитают назначать врачи, а следовательно, чаще выбирают пациенты: крем, суппозитории или и то и другое (рис. 6). 1556 врачей (66%) назначают обе формы препарата, 560 (24%) предпочитают крем Овестин, и 238 (10%) выбирают только суппозитории. Надо отметить, что выбор формы препарата зависит также от того, какие сопутствующие заболевания урогенитального тракта наблюдаются у женщины, есть ли необходимость сокращать дозу препарата

Рисунок 5. Ответы на вопрос: «В качестве локальной эстрогенотерапии вы предпочитаете назначать Овестин, Триожиналь, Эстрокад Овипол клио, Орниона?» (n = 2 379)

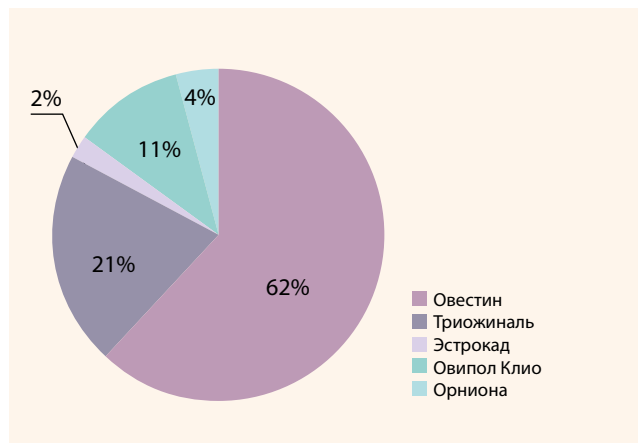
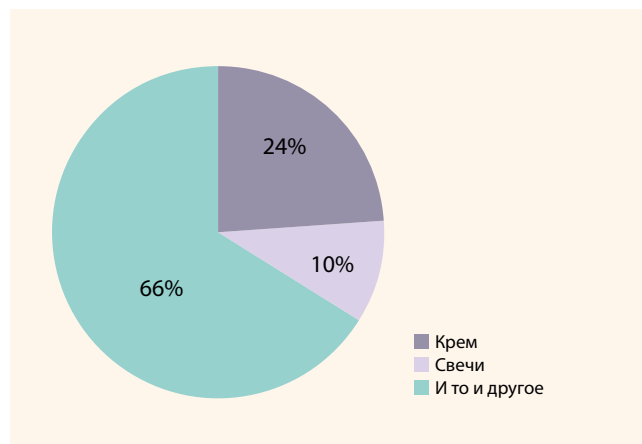


Рисунок 6. Ответы на вопрос: «В какой форме вы назначаете Овестин?» (n = 2 379)



и возможность экономичного лечения. Преимущество суппозиториев Овестин в том, что эстриол содержится в них в микронизированной форме, что позволяет увеличить биодоступность препарата и быстро достичь пролиферации и созревания клеток многослойного плоского эпителия уrogenитального тракта, а также быстро достичь улучшения трофики свойств тканей уrogenитального тракта и восстановления эластичности стенок мочевого пузыря при лечении ГУСМ. Поэтому применение суппозиториев Овестин помогает быстро достичь лечебного эффекта при мочевых симптомах ГУСМ. В то же время на фоне выраженной атрофии слизистой влагалища, сниженной эластичности тканей и высокого риска травматизации эпителия даже при минимальном механическом воздействии затрудняется использование суппозиториев. Также их применение практически невозможно у женщин, страдающих опущением гениталий 2–3 ст. или выпадением тазовых органов, использующих кубические урогинекологические пессарии, а также у женщин после экстирпации матки и укорочения сводов влагалища. Для таких женщин предпочтительнее эстриол в виде крема. Данная лекарственная форма позволяет нанести лекарственное средство на складки стенок влагалища или на области периуретральной зоны и вульвы, используя дозатор-аппликатор. Кроме того, дополнительными компонентами крема является молочная кислота и цетилпальмитат, что ускоряет регенерацию эпителия слизистой влагалища и нормализацию уровня pH влагалища, более быстрое восстановление пула лактофлоры. Кроме того, форма крем экономически более выгодна для пациентов, чем суппозитории, т. к. одной упаковки крема хватает на целых 4 месяца поддерживающей терапии. Минусом является необходимость обрабатывать и хранить дозатор-аппликатор, который нужно обрабатывать перед каждым применением, что заставляет ряд пациенток отдавать предпочтение суппозиториям, выпускаемым в одноразовой упаковке.

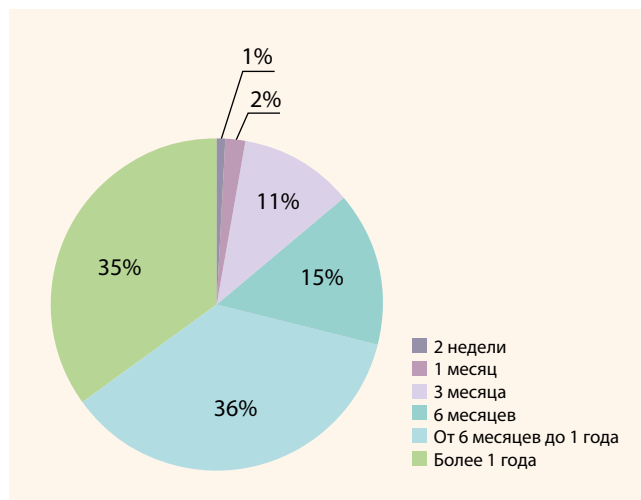
Важным вопросом в лечении ГУСМ является курс локальной эстрогенотерапии. Согласно инструкции по

применению Овестина, он используется 1 раз в сутки ежедневно в течение 14 дней. Через две недели лечения состояние генитального тракта становится близким к пременопаузальному. Затем для поддержания эпителия в этом состоянии необходимо использовать препарат 1 р/сут 2 раза в неделю. Максимальный эффект достигается к третьему месяцу терапии. В настоящее время Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) рекомендовано использовать низкодозированные вагинальные эстрогены женщинам при ГУСМ (включая тех, кто получает системную МГТ) столь продолжительно, сколько это будет необходимо для снижения симптомов. Это обусловлено тем, что лечение низкодозированными вагинальными эстрогенами крайне редко сопровождается неблагоприятными эффектами, ведь при локальном применении эстрогенов в низких дозах и с небольшой активностью не было выявлено системных рисков [18]. При местном применении эстрогенов быстро наступает созревание эпителия слизистой влагалища.

Нарушения рецепторного аппарата мочеполовой системы влекут за собой каскад тканевых изменений, включая в себя не только формирование вульвовагинальной атрофии, но и частое развитие таких расстройств мочеиспускания, как цисталгия, ноктурия, гиперактивный мочевой пузырь и недержание мочи

Эстриол – эстроген, обладающий избирательной активностью именно в отношении уrogenитального тракта. При применении не чаще чем 1 р/сут он стимулирует процессы восстановления и обновления слизистой с минимальным риском негативных последствий. Согласно российским рекомендациям, в настоящее время не существует ограничений для перерывов и возобновления препаратов эстриола [29]. Поэтому в нашем следующем вопросе мы предложили врачам выбрать наиболее часто используемую схему назначения, варианты ответов: 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, от 6 месяцев до 1 года, более 1 года (рис. 8). К сожалению, 1% врачей (21 человек) выбрали вариант ответа «2 недели», а 2% (66 врачей) выбрали вариант ответа «1 месяц» терапии, т. е. из опрошенных 3% респондентов не знают схемы лечения локальным эстриолом проявлений ГУСМ. 256 врачей (11%) выбрали вариант ответа «3 месяца». 3 месяца – это максимальный срок лечения, указанный в инструкции по применению Триожиналь, там же упоминается, что повторение лечения возможно по усмотрению врача при возобновлении атрофического вульвовагинита. Достаточно большая часть ответивших респондентов выбрали варианты ответов «6 месяцев» (15% – 351 респондент), «от 6 месяцев до 1 года» (36% – 861 гинеколог) и «более

Рисунок 7. Ответы на вопрос: «Курс локальной эстрогенотерапии у ваших пациенток составляет в среднем 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, от 6 месяцев до 1 года, более 1 года?» (n = 2 379)



1 года» (35% – 847 респондентов). И терапевтическая, и экономическая выгода длительной поддерживающей терапии эстриолом очевидна, при этом не стоит забывать о том, что по рекомендациям IMS-2016 «женщин, принимающих МГТ, необходимо консультировать как минимум 1 раз в год с целью объективного осмотра, уточнения медицинского и семейного анамнеза, проведения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, обсуждения образа жизни и подходов к профилактике и коррекции хронических заболеваний».

Несмотря на то что ГУСМ является следствием дефицита эстрогенов, восполняя его с помощью системной МГТ, необходимо помнить, что системная МГТ не оказывает влияния на симптомы ГУСМ со стороны мочевыводящей системы

И наконец, наш последний вопрос касался того «Как часто пациентки не соблюдают назначенный Вами режим локальной эстрогенотерапии Овестинотом: всегда, часто, иногда или никогда?» (рис. 8). Наибольшая группа врачей (67%) отметили, что их пациентки «иногда (одна из 3–5 пациенток)» не соблюдают предписанный режим лечения.

13% ответили, что у них пациентки «никогда» не нарушают режим применения, т. е. большинство пациенток следуют назначениям врача и соблюдают рекомендации врача относительно и режима, и длительности использования локальных эстрогенов. Поэтому крайне важно, чтобы эти назначения соответствовали инструкции по применению препарата, а не использовались «авторские» схемы, ведь именно эти режимы проходили многочисленные этапы клинических исследований при регистрации препаратов, которые доказали как свою

эффективность, так и безопасность. 18% респондентов отметили, что их пациентки «часто (каждая вторая пациентка)» не соблюдают назначенный режим, а 2% – что «всегда (каждая пациентка)». Действительно, встречаются случаи, когда женщины с ГУСМ, почувствовав улучшение состояния, исчезновение беспокоящих симптомов, нарушают поддерживающий режим, забывают о необходимости использовать эстриол для вагинального применения каждые 3–4 дня, меняют кратность применения на 1 раз в 1–2 недели либо вовсе прекращают

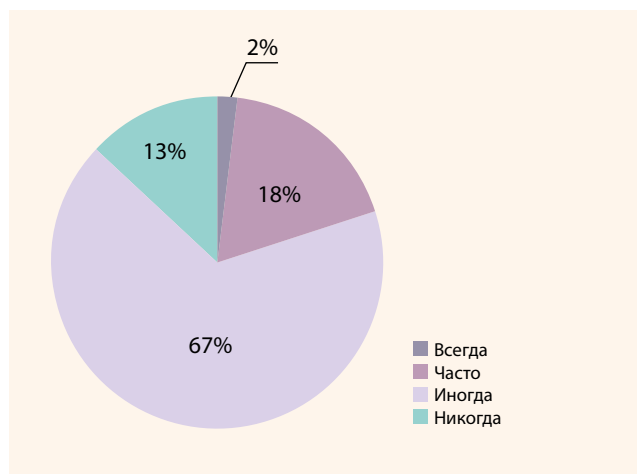
Коварство ГУСМ в том, что на фоне отсутствия лечения (в то время как другие проявления дефицита эстрогенов, например приливы, со временем исчезают естественным образом) симптомы ГУСМ лишь прогрессивно ухудшаются с годами, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни и сексуальной функции у женщины

использование эстриола. Необходимо предупреждать пациенток о том, что лечение ГУСМ с помощью локальных эстрогенов проводится длительно, в постоянном поддерживающем режиме. При нарушении этого режима слизистая в среднем за 2–3 недели возвращается к состоянию, соответствующему менопаузе, поэтому при развитии вновь атрофии поддерживающий режим уже не оказывает ожидаемого эффекта и необходимо повторять лечебную схему с начала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проведенного нами анкетирования мы сделали вывод, что ГУСМ – это часто встречающаяся

Рисунок 8. Ответы на вопрос: «Как часто пациентки не соблюдают назначенный вами режим локальной эстрогенотерапии Овестинотом?» (n = 2 379)



проблема у женщин старше 45 лет в России, и в настоящее время у российских врачей-гинекологов и пациенток отмечается лояльное отношение к локальной терапии эстрогенами. Доступность лечения, безрецептурный статус всех эстриолсодержащих препаратов, кроме форм с дополнительными лактобактериями, и быстрое наступление терапевтического эффекта при применении топических эстрогенов делают этот метод лечения одним из самых востребованных у пациенток старшей возрастной группы, начиная с периода перименопаузы. Знание современных научных данных в отношении эффективности и безопасности методов лечения ГУСМ

необходимо для оказания своевременной помощи женщинам с ГУСМ, учитывая его негативное влияние на качество жизни. Информированность врачей о доказательных данных из ключевых документов, касающихся ведения менопаузы и использования МГТ (Рекомендации IMS-2016 и Письмо МЗ РФ от 02.10.2015 г. №15–4/10/2–5804 «Клинические рекомендации «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста»), позволяя специалистам выбирать оригинальные препараты с богатой доказательной базой, оказывая своевременную и эффективную помощь, повышая качество жизни женщины в менопаузе.



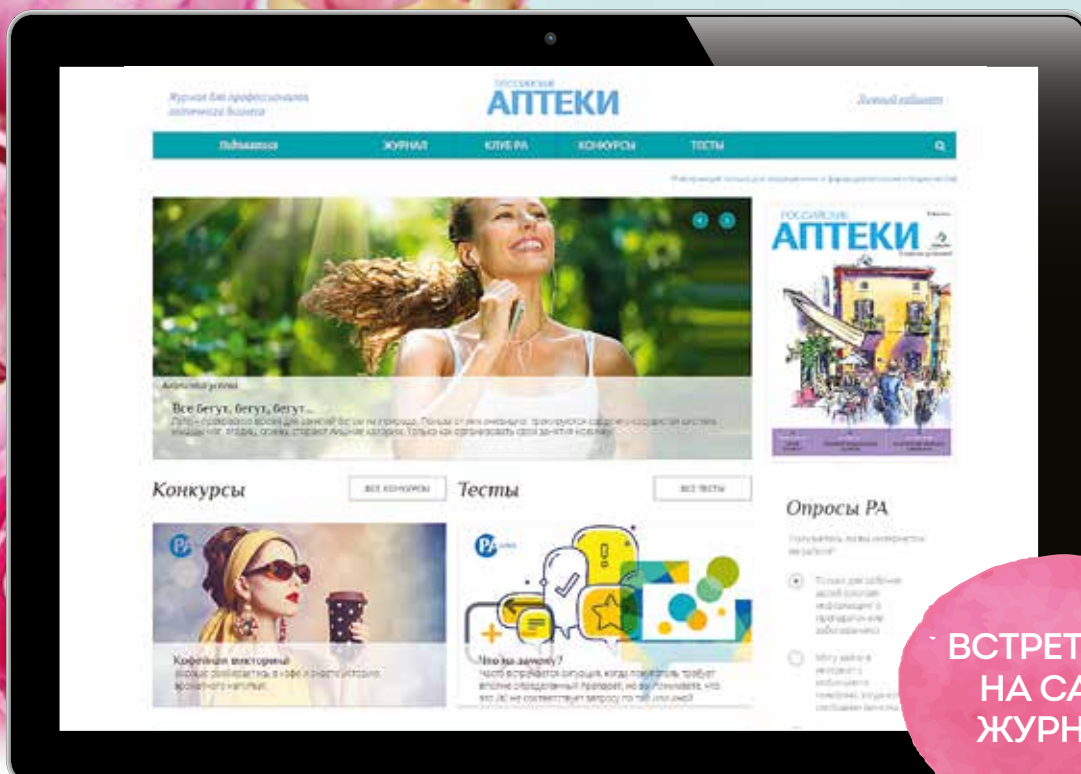
Выполнение работ по статистическому анализу материала и публикация статьи поддержаны
ООО «Аспен Хэлс»

ЛИТЕРАТУРА

- Palacios S et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*, 2015. 07.020.
- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the study of Woman's Sexual Health and The North American Menopause Society, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. *Maturitas*, 2014, 79: 349–354.
- Сметник В.П. Генитоуринарный менопаузальный синдром: новая терминология, обоснование и дискуссия. *Consilium Medicum*, 2015, 6(17): 19.
- Тихомирова Е.В. Перименопауза и урогенитальные расстройства. *Consilium Medicum*, 2006, 6: 66–71.
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет*, 2014, 9: 110–117.
- Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 1: 21–35.
- Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas*, 2011, 70: 22–25.
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Girard G, Ayotte N, Gallagher JC, Cusan L, Baron M, Blouin F, Waldbaum AS, Koltun W, Portman DJ, Côté I, Lavoie L, Beauregard A, Labrie C, Martel C, Balser J, Moynour E, other participatingMembers of the VVA Prasterone Group. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas*, 2015, 81: 46–56.
- Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, Ayotte N, Koltun W, Blouin F, Young D, Wade A, Martel C, Dubé R, other participatingmembers of the VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginaldehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium inpostmenopausal women. *Menopause*, 2015 May, 11: 470.
- Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, Saitta S, Calagna G. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality usingthermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas*, 2015, 80: 296–301.
- Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications ofpostmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide lasertreatment. *Lasers Med. Sci.*, 2015, 30: 429–436.
- Senshio. Summary of product characteristics http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130408/anx_130408_en.pdfaccessed 14.07.15.
- Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, Quereda F, Sánchez-Borrego R. Spanish Menopause Society position statementuse of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*, 2013, 20: 754–760.
- Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистouretrit как одна из граней генитоуринарного синдрома. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*, 2015, 4(36). URL: http://umedp.ru/articles/atroficheskiy_tsistourettrit_kak_odna_iz_graney_genitourinarnogo_sindroma.html.
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*, 2010 Nov, 67(3): 233–8.
- Barlow DH, Cardoza LD, Francis RM, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104(1): 87–91.
- Johnston SL, Farrel SA, Bouchard C et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2004 May, 26(5): 503–515.
- Beber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations. *Climacteris*, 2016. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Johnston SL, Farrel SA, Bouchard C et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2004 May, 26(5): 503–515.
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johanse TE et al. Guidelines on Urological Infections. *EAU*, 2014.
- Chapple CR et al. *Eur Urol*, 2013, 63: 296–305.
- Raz R et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329(11): 753–756.
- Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Коренная В.В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М., 2014: 69–70.
- Bergnik EW, Kloosterboer HS, van der Vies H. Estrogen binding proteins in the fetal genital tract. *J. Steroid Biochem*, 1997, 20: 1057–1060.
- Raz R et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329(11): 753–756.
- Caruso S, Cianci S, Amore FF, Ventura B, Bambili E, Spadola S, Cianci A. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause*, 2016 Jan, 23(1): 47–54.
- Методические указания. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Министерство Здравоохранения и Социального Развития Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.
- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2009, 1.
- Клинические рекомендации «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста» (письмо МЗ РФ от 02.10.2015 г. № 15–4/10/2–5804).

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - Листовки покупателю • Подробности
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

Е.В. ШИХ¹, д.м.н., профессор, Л.Ю. ГРЕБЕНЩИКОВА², к.м.н.¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России²Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной, Тверь

РАЦИОНАЛЬНАЯ ДОТАЦИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

У ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Эффективная модификация диеты в виде применения рационально составленных биологически активных добавок (БАД) открывает перспективы улучшения качества жизни пациенток при умеренной симптоматике приливов. Дотация микронутриентов приводит к комплексному воздействию на организм женщины: стимулирует собственные резервы по поддержанию гормонального баланса и нормализации психоэмоционального состояния, что клинически выражается в снижении частоты приливов и улучшении качества жизни пациенток. Проанализирован опыт применения БАД МЕНСЕ у пациенток с вегетососудистыми нарушениями и психоэмоциональными расстройствами в период менопаузы. За период наблюдения выявлено снижение индекса Купермана в 1,7 раза в среднем по всей группе пациенток. В группе пациенток с изначально средней тяжестью течения климактерического синдрома по шкале Вихляевой отмечено снижение количества приливов более, чем в 1,5 раза; в группе пациенток с изначально легким течением климактерического синдрома – более, чем в 2 раза.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопауза, приливы, индекс Купермана, шкала Вихляевой, МЕНСЕ.

E. SHIKH¹, MD, Prof., L.Y. GREBENSHNIKOVA², PhD in medicine¹Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia²Bakunina Regional Clinical Perinatal Centre, Tver

A RATIONAL GRANT OF MICRONUTRIENTS AS A WAY TO IMPROVE QUALITY OF LIFE OF CLIMACTERIC SYNDROME PATIENTS

Effective dietary modification in the form of use of rationally designed biologically active additives (BUD) offers prospects for improving quality of life of patients with moderate symptoms of hot flashes. The micronutrients introduction results in a complex impact on the woman's body: it stimulates own body reserves to maintain the hormonal balance and to normalize the psychoemotional state, which is clinically reflected in the lowering of the hot flashes frequency and the improvement of the quality of life of the patients. The authors analyzed the experience of use of the biologically active additive MENSE in patients with vegetovascular disorders and psychoemotional disorders during the menopause. During the observation period, the observed decrease in the Kupperman index amounted to 1.7 times on average for the entire group of patients. In the group of patients with an initially average gravity the climacteric syndrome by Vikhlaeva scale, the number of hot flashes was reduced by more than 1.5 times; in the of patients with an initially slight menopause syndrome - by more than 2 times.

Keywords: menopause syndrome, menopause, hot flashes, Kupperman index, Vikhlyaeva scale, MENSE.

ВВЕДЕНИЕ

Возникающий с возрастом дефицит эстрогенов приводит к ряду характерных изменений в организме женщины: со стороны обмена веществ (резорбция костей, мышечные боли), со стороны функционирования вазомоторной системы (приливы, сосудистые заболевания), со стороны психоэмоциональной сферы (депрессии, психозы), урогенитальной и др. Степень выраженности этих изменений лежит в основе клинических проявлений течения климактерического периода и, соответственно, в основе выбора врачебной тактики: проведение дотации микронутриентов и/или фармакологической поддержки.

Существует в настоящее время два основных стратегических направления – нормализация уровня эстрогенов путем применения гормональных лекарственных средств (традиционная гормональная терапия) либо купирование симптомов фармакологическими средствами (антидепрессанты, транквилизаторы, сердечно-сосуди-

стые средства, препараты кальция, магния). Гормональная терапия эффективно облегчает менопаузальные симптомы, но существует ряд противопоказаний к ее назначению: рак молочной железы, яичников, матки, венозная тромбоэмболия. Такие побочные эффекты, как задержка жидкости в организме, масталгия, головная боль, также ограничивают применение гормональных средств [1, 2].

Приливы (специфические вегетативно-сосудистые пароксизмы) – наиболее частый вазомоторный симптомокомплекс, который доминирует в жалобах пациенток, значимо снижает качество жизни и является одним из ведущих симптомов для определения тяжести течения. Многочисленные исследования показывают возрастающую тенденцию не применять менопаузальную гормональную терапию при умеренной симптоматике приливов. Все чаще используют эффективную модификацию диеты и образа жизни наряду с альтернативной фармакотерапией [3].

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРИЛИВОВ

Первые публикации об эстрогенной активности растений появились в начале 1950 г. В 1951 г. австралийские химики Bradbury и White, изучая причину эпидемии бесплодия у овец, установили, что таковой является изофлавоон *генистейн*, содержащийся в клевере (*Trifolium subterraneum*). Позднее генистейн и другие соединения с эстрогенной активностью были найдены в люцерне, сое, хмеле и других лекарственных растениях. Они получили название *фитоэстрогены*.

Следующим этапом в изучении фитоэстрогенов стали исследования, посвященные течению климактерического периода у азиатских женщин. Так, у японских женщин в перименопаузальный период выявили очень низкую распространенность приливов – всего 5%. Сравнительный анализ климактерических симптомов у американских, канадских и японских женщин показал, что наиболее низкая распространенность приливов и депрессии, а также наименее частое употребление лекарственных средств против этих симптомов были выявлены у японских женщин. Более того, в японском языке нет термина для обозначения приливов. Такое течение климактерического периода у азиатских женщин объясняется особенностями их питания – преобладанием растительной пищи (прежде всего, продуктов из сои) [4, 5].

Фитоэстрогены не являются стероидами, однако способны проявлять свойства эстрогенов, что обусловлено их структурой, которая позволяет им связываться с эстрогеновыми рецепторами. Хотя сила такого связывания у фитопрепаратов ниже, чем у эстрадиола, тем не менее в количествах, обнаруживаемых в некоторых продуктах (пиво из хмеля, соевые продукты) или биологически активных добавках, фитоэстрогены могут индуцировать биологические эффекты.

Фитоэстрогены действуют как селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, обеспечивая в зависимости от эстрогенной насыщенности слабое антиандрогенное или эстрогенное воздействие.

Соя, соевые продукты и препараты, созданные на основе соевых бобов, нашли широкое применение в связи с высоким содержанием в них фитоэстрогенов. Изофлавоны сои классифицируют как фитоэстрогены, поскольку они связываются с рецепторами эстрогенов и оказывают влияние, подобное эстрогенам. Гормональная активность сои установлена как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях. Клинические исследования продемонстрировали, что изофлавоны сои отличаются наилучшим профилем *эффективность/безопасность* среди всех фитоэстрогенов. Эффективность экстрактов сои по редукции частоты приливов составляет 20,6%, а тяжести приливов – 26,2%. Регулярное потребление изофлавонов сои смягчает проявление негативных эффектов менопаузы, маскируя отсутствие эндогенных эстрогенов [6].

Фитоэстрогены сохраняют безопасность в отношении пролиферативных процессов репродуктивной системы,

что связано с разным сродством к двум типам эстрогеновых рецепторов. Широко обсуждается вопрос о возможном влиянии фитоэстрогенов на костную ткань и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Доклинические и клинические исследования показали, что фитоэстрогены могут улучшать липидный профиль плазмы крови, а также влиять на процессы костного ремоделирования [4, 6].

Аминокислота бета-аланин посредством активации глициновых рецепторов способствует сохранению границ терморегуляторной зоны; оказывает седативный эффект, антигистаминное действие, стабилизирует энергетический метаболизм. Данные клинических и экспериментальных исследований демонстрируют, что бета-аланин реализует быстрый и медленный эффекты купирования приливов. Быстрый эффект происходит за счет блокады H_3 -гистаминового рецептора в терморегуляторном ядре гипоталамуса. Обогащенная β -аланином кровь поступает в мозг и оказывает воздействие на терморегуляторное ядро гипоталамуса путем связывания с H_3 -рецепторами к гистамину и с глициновыми рецепторами, обеспечивая быстрый эффект. Обладая более продолжительным эффектом воздействия на глициновые рецепторы, чем сам глицин, β -аланин оказывает нормализующее действие на терморегуляцию, вазомоторику, улучшение памяти, концентрацию внимания. Медленный эффект связан с метаболизмом β -аланина в ЖКТ и с последующим накоплением карнозина и пантотеновой кислоты в организме, что стабилизирует энергетический метаболизм, снижая вероятность приливов и оказывая долговременный защитный эффект [7, 8].

5-гидрокситриптофан представляет собой одну из форм натуральной аминокислоты триптофана, которая эффективно снимает проявления депрессии, нейтрализует стресс и улучшает сон. 5-гидрокситриптофан представляет собой прекурсор нейромедиаторов, обладает серотонинергическим действием. Результаты метаанализа 108 клинических исследований по изучению антидепрессивного действия 5-гидрокситриптофана показали, что в 95% случаях назначение давало положительный результат, фиксируемый на основании формализованных опросников. Предполагается, что дополнительный прием 5-гидрокситриптофана может формировать преждевременное ощущение сытости и снижать, таким образом, количество потребляемой пищи [9].

Витамин С участвует в синтезе стероидных гормонов, в частности эстрогенов. Улучшает способность организма усваивать кальций, фолиевую кислоту. Обладает противовоспалительными свойствами и уменьшает риск развития инфекций мочеполовой системы. В сочетании с витамином Е повышает переносимость физических нагрузок и снижает тревожность.

Витамин Е способствует улучшению капиллярного кровообращения в области гипофиза, а также выполняет коферментные функции, стимулирующие синтез холестерина и стероидных гормонов.

Дополнительное поступление в организм фолиевой и пантотеновой кислот способствует поддержанию более высокого уровня эстрогенов во время менопаузы.

Таблица 1. Динамика индекса Купермана (модифицированного менопаузального индекса) у пациенток на фоне приема МЕНСЕ

№п/п	ВИЗИТ 1 Исходные значения	ВИЗИТ 2 1 месяц приема МЕНСЕ	ВИЗИТ 3 2 месяца приема МЕНСЕ	ВИЗИТ 4 3 месяца приема МЕНСЕ	Динамика значения индекса Δ%
1	40	38	32	28	30,0
2	39	37	33	30	23,07
3	44	42	37	33	25,0
4	34	34	30	26	23,52
5	45	44	40	35	22,22
6	34	34	30	25	26,47
7	48	46	40	35	27,08
8	34	34	33	28	17,64
9	32	34	28	26	18,75
10	44	42	37	33	25,0
11	40	37	34	30	25,0
12	42	40	35	31	26,19
13	30	30	28	25	16,66
14	40	42	37	31	22,5
15	32	33	30	27	15,62
16	39	33	30	27	30,76
17	34	32	29	27	20,58
18	38	36	32	30	21,05
19	34	30	25	24	29,41
20	42	42	37	33	21,42
21	34	30	30	26	23,52
22	42	40	35	29	30,95
23	32	33	29	27	15,62
24	34	34	30	28	17,64
25	48	45	40	37	22,91
26	40	38	35	35	12,5
27	46	44	40	36	21,73
28	38	34	30	27	28,94
29	42	40	38	37	11,9
30	33	30	25	24	27,27
M±m	38,33±5,31	37,06±4,75	32,96±4,44	29,73±3,94	22,7±5,21
Max	48	46	40	37	30,95
Min	30	30	25	24	11,9
Mediana	39	36,5	32,5	28,5	22,99

Витамины B_6 и B_{12} улучшают состояние нервной системы, нормализуют сон и снижают утомляемость [10].

Вышеперечисленные компоненты входят в состав биологически активной добавки (БАД) МЕНСЕ, которая предназначена для микронутриентной поддержки женщин во время менопаузы. Рациональный состав компонентов позволяет рассматривать комплекс как вариант эффективной модификации диеты и/или эффективный компонент альтернативной терапии у пациенток с легкой и средней тяжестью течения климактерического синдрома.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАД МЕНСЕ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

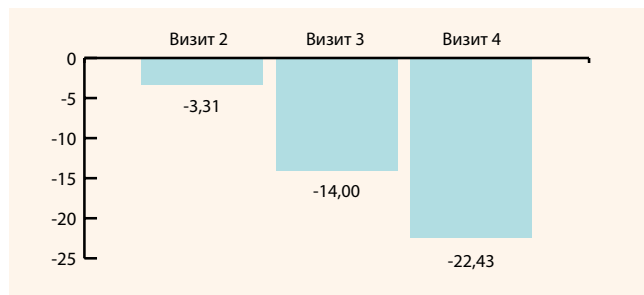
Целью научно-исследовательской работы является анализ опыта применения БАД МЕНСЕ (ЗАО «АКВИОН», Россия) у пациенток с вегетососудистыми нарушениями и психоэмоциональными расстройствами в период менопаузы. Проанализирован опыт применения МЕНСЕ у женщин в период менопаузы (отсутствие месячных в течение 6 мес.) с клинически верифицированным климактерическим синдромом слабой и умеренной степени тяжести течения (по шкалам Купермана и/или Вихляевой). В исследовании не принимали участие женщины с эстрогензависимыми опухолями; миомой матки; опухолями гипоталамо-гипофизарной системы; при наличии сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, наличие которых могло бы повлиять на результаты исследования. Пациентки принимали МЕНСЕ по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 3 месяцев, а также получали терапию, постоянно используемую для лечения имеющихся сопутствующих заболеваний. Не применялись седативные и снотворные средства; антидепрессанты; транквилизаторы; средства, стимулирующие центральную нервную систему; анальгетики; β-адреноблокаторы; валокордин.

Проанализирован опыт применения МЕНСЕ у 30 женщин в возрасте от 45 до 58 лет с климактерическим синдромом в период менопаузы. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $50,8 \pm 5,6$ года. У всех женщин верифицирован климактерический синдром слабой и умеренной степени тяжести течения (по шкалам Купермана и/или Вихляевой). Легкая степень тяжести климактерического синдрома была диагностирована у 12 пациенток (40% от общего количества пациенток; средний балл по шкале Купермана составил $32,5 \pm 1,3$; среднее количество приливов по шкале Вихляевой – $8,2 \pm 0,7$). Средняя степень тяжести была диагностирована у 18 пациенток (60% от общего количества пациенток, средний балл по шкале Купермана составил $42,06 \pm 4,05$ балла; среднее количество приливов по шкале Вихляевой – $12,4 \pm 1,8$).

Длительность климактерического синдрома колебалась от 1,5 до 7 лет: у 7 пациенток (23,3%) длительность составила менее 3 лет; у 10 пациенток (33,3%) – от 3 до 5 лет; у 11 пациенток (36,6%) – от 5 до 7 лет.

В качестве критерия оценки эффективности применения БАД МЕНСЕ использовалась динамика индекса

Рисунок 1. Динамика индекса Купермана в дельта-процентах в среднем по группе наблюдаемых пациенток на фоне приема МЕНСЕ



Купермана (модифицированного менопаузального индекса) и оценка состояния женщин по шкале Вихляевой.

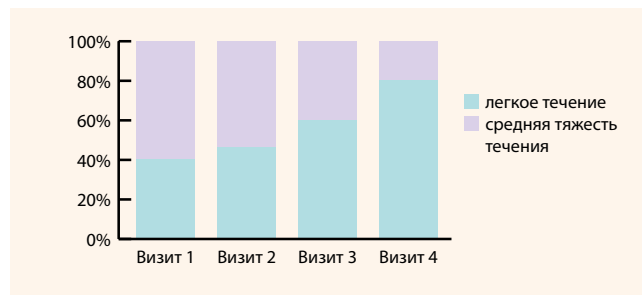
На первом визите (до начала приема МЕНСЕ) тяжесть течения климактерического синдрома у женщин, включенных в исследование, как средняя была расценена у 18 женщин (60%), как легкая – у 12 женщин (40%). Среднее значение индекса Купермана по группе составило $38,33 \pm 5,31$ балла. На втором визите (через 1 месяц приема МЕНСЕ) средняя тяжесть течения, согласно рассчитанному индексу, имела место у 16 пациенток (53,3%), легкая – у 14 (46,7%), среднее по группе рассчитанное значение индекса Купермана составило $37,06 \pm 4,75$ балла. На третьем визите (после 2 месяцев приема МЕНСЕ) средняя тяжесть течения была диагностирована у 12 пациенток (40%), легкая – у 18 (60%) пациенток, среднее по группе значение индекса Купермана составило $32,96 \pm 4,44$ балла. В конце периода наблюдения (после 3 месяцев приема МЕНСЕ) средняя тяжесть течения определялась у 6 пациенток (20%); легкая – у 24 пациенток (80%), среднее по группе значение индекса Купермана составило $29,73 \pm 3,94$ балла (табл. 1).

Итоговое изменение индекса Купермана в дельта-процентах колебалось от 12 до 31 Δ%. Клинически значимое изменение индекса Купермана – 14,0 Δ% отмечено на третьем визите, после двух месяцев применения МЕНСЕ.

Динамика индекса Купермана в дельта-процентах по визитам в среднем по всей группе наблюдаемых пациенток представлена на рисунке 1.

На фоне курсового применения МЕНСЕ в группе наблюдаемых пациенток отмечена четкая тенденция к снижению степени тяжести течения климактерического синдрома по мере увеличения длительности применения препарата: до начала приема препарата средняя степень тяжести течения по шкале Вихляевой определялась у 18 пациенток (60%), легкая – у 12 пациенток (40%); на втором визите средняя – у 16 (53,3%),

Рисунок 2. Динамика изменения степени тяжести течения климактерического синдрома на фоне применения МЕНСЕ



легкая – у 14 (46,7%); на третьем визите средняя тяжесть течения была диагностирована у 12 пациенток (40%), легкая – у 18 (60%) пациенток; в конце периода наблюдения средняя тяжесть течения определялась у 6 пациенток (20%); легкая – у 24 пациенток (80%).

Результаты оценки тяжести течения климактерического синдрома у пациенток по шкале Вихляевой были идентичными оценке тяжести течения, проведенной по шкале Купермана. Таким образом, в результате курсового использования МЕНСЕ тяжесть течения климактерического синдрома у 12 (40%) пациенток перешла из средней (10–20 приливов в сутки с выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности) в легкую (до 10 приливов в сутки с нерезко выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности) (табл. 2, рис. 2). В группе пациенток с изначально средней тяжестью течения климактерического синдрома за период наблюдения отмечено снижение количества приливов с $16,1 \pm 2,4$ до $9,8 \pm 3,2$ (в 1,64 раза, на 39,12 Δ%), которое не явилось статистически значимым ($p > 0,05$). В группе пациенток с изначально легким течением климактерического синдрома за период наблюдения отмечено статистически значимое снижение количества приливов с $7,8 \pm 1,2$ до $3,5 \pm 1,1$ (более чем в 2 раза, на 55,12 Δ%), которое явилось статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика состояния пациенток, принимавших МЕНСЕ, по шкале Вихляевой

	ВИЗИТ 1 до начала приема МЕНСЕ	ВИЗИТ 2 1 месяц приема МЕНСЕ	ВИЗИТ 3 2 месяца приема МЕНСЕ	ВИЗИТ 4 3 месяца приема МЕНСЕ
ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ				
до 10 приливов в сутки с нерезко выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности				
Количество пациенток (%)	12 (40%)	14 (46,7%)	18 (60%)	24 (80%)
СРЕДНЯЯ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ				
10–20 приливов в сутки с выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности				
Количество пациенток (%)	18 (60%)	16 (53,3%)	12 (40%)	6 (20%)

Таблица 3. Динамика состояния пациенток на фоне приема МЕНСЕ по нейропсихологическому тесту Спилберга

Методики Тест Спилберга	ВИЗИТ 1 Исх. значения, баллы	ВИЗИТ 2 Через 1 мес., баллы	ВИЗИТ 3 Через 2 мес., баллы	ВИЗИТ 4 Через 3 мес., баллы
Личностная тревожность	52,6 ± 5,6	27,2 ± 6,3 *	26,8 ± 5,9*	26,1 ± 6,2*
Ситуационная тревожность	45,4 ± 5,7	25 ± 5,3*	25,6 ± 5,4*	24,9 ± 5,8*
Общий балл	101,4 ± 5,7			51,0 ± 5,9
* p<0,05.				

Для качества жизни пациенток с климактерическим синдромом важное значение имеет состояние психоэмоционального статуса, оценка которого проводилась с применением нейропсихологического теста Спилберга (табл. 3).

При анализе результатов теста Спилберга (табл. 3, рис. 3) выявлено, что исходные параметры личностной тревожности, характеризующие устойчивую склонность личности воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, а также свидетельствующие о наличии невротического конфликта, эмоциональных и невротических срывов, составили у пациенток исследуемой группы 52,6±5,6 балла. Подобные уровни показателей трактуются как высокий уровень тревожности. После первого цикла приема МЕНСЕ (1 месяц) этот показатель статистически достоверно уменьшился по сравнению с исходным на 48,3 Δ% и составил 27,2±6,3 (p<0,05), что говорит о переходе уровня личностной тревожности из категории «высокая тревожность» (более 50 баллов) в категорию низкого уровня личностной тревожности (менее 30 баллов), который и сохранялся у пациенток в течение дальнейшего периода наблюдения. После второго цикла приема (2 месяца) показатель практически не изменился (уменьшение по сравнению с исходным значением составило 49,04 Δ%), после третьего цикла (3 месяца) также не отмечено дальнейших значимых изменений (уменьшение по сравнению с исходным значением составило 50,4 Δ%).

У пациенток наблюдаемой группы исходные показатели ситуационной тревожности (реактивной тревожности как состояния), свидетельствующие о наличии напряжения, беспокойства, нервозности, нарушении внимания, тонкой координации, соответствовали категории «средний уровень тревожности» (от 30 до 50 баллов). Динамика показателей ситуационной тревожности на фоне приема МЕНСЕ в целом соответствовала динамике показателей личностной тревожности (табл. 3). После первого цикла приема МЕНСЕ (1 месяц) этот показатель статистически достоверно уменьшился по сравнению с исходным на 44,71 Δ% и составил 25,1±5,3 балла (p<0,05). Динамика балльной оценки состояния ситуационной тревожности говорит о переходе уровня личностной тревожности из категории «средняя тревожность» (от 30 до 50 баллов) в категорию низкого уровня

ситуационной тревожности (менее 30 баллов), которая и сохранялась у пациенток в течение дальнейшего периода наблюдения (табл. 3).

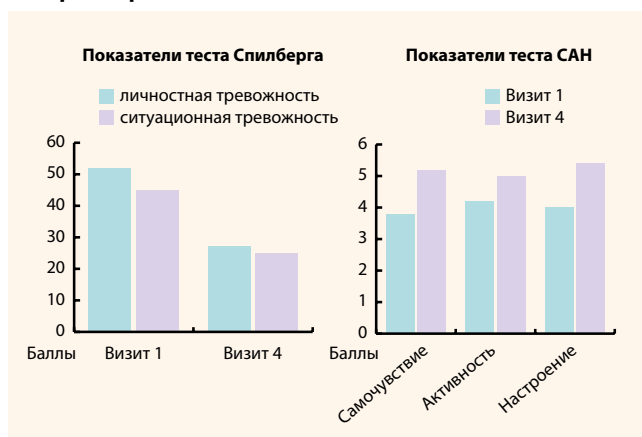
По итогам приема МЕНСЕ при проведении субъективной оценки пациентками результатов приема получены следующие результаты: более половины пациенток – 17 (56,6%) отметили значительное улучшение; 12 (40%) пациенток отметили некоторое улучшение; отсутствие улучшения отметила 1 (3,3%) пациентка. Ухудшение не было отмечено ни одной из пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ опыта применения у пациенток выявил эффективность МЕНСЕ производства ЗАО «АКВИОН» и позволил сделать заключение о положительном влиянии на выраженность и частоту проявлений вегетососудистых нарушений и психоэмоциональных расстройств у женщин в менопаузе с климактерическим синдромом легкой и средней степени тяжести.

Индекс Купермана является интегральным показателем степени выраженности симптомов менопаузы. Полученная в ходе исследования динамика индекса Купермана – снижение индекса в 1,7 раза в среднем по всей группе пациенток – является показателем, реально отражающим улучшение качества жизни женщин с климактерическим синдромом на фоне применения МЕНСЕ. В результате курсового использования МЕНСЕ тяжесть течения климактерического синдрома у 12 пациенток перешла из средней (10–20 приливов в сутки с выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности) в легкую (до 10 приливов в сутки с нерезко выраженным нарушением общего состояния и трудоспособности).

Рисунок 3. Динамика показателей нейропсихологического теста Спилберга у наблюдаемых пациенток на фоне приема БАД МЕНСЕ



В группе пациенток с изначально средней тяжестью течения климактерического синдрома по шкале Вихляевой за период наблюдения отмечено снижение количества приливов более, чем в 1,5 раза; в группе пациенток с изначально легким течением климактерического синдрома за период наблюдения отмечено уменьшение количества приливов более, чем в 2 раза.

Несмотря на то что клинически значимая динамика индексов Купермана и Вихляевой определялась только после второго месяца приема МЕНСЕ, при субъективной оценке динамики состояния значительное улучшение состояния на втором визите (после 1 мес. применения) отметили 12 (40%) пациенток, что, вероятнее всего, объясняется более быстрой положительной динамикой состояния по нейропсихологической шкале Спилберга. Статистически значимое снижение уровня личностной и ситуационной тревожности по тесту Спилберга и переход в категорию низкого уровня тревожности отмечены уже на втором визите.

Прослеживается тенденция к повышению эффективности по мере увеличения длительности приема МЕНСЕ. Регистрационный статус БАД не ограничивает МЕНСЕ по длительности применения и позволяет использовать в качестве источника микронутриентов при проведении лекарственной терапии климактерического синдрома.

В результате дотации микронутриентов комплексное воздействие МЕНСЕ на организм женщины заключается в стимуляции собственных резервов организма по поддержанию гормонального баланса и нормализации психоэмоционального состояния, что клинически выражается в снижении частоты приливов и улучшении качества жизни пациенток.



ЛИТЕРАТУРА

1. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
2. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS. Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000–2009. *Menopause* 2011; 18: 385–92.
3. Nachtigall LE, Baber RJ, Barentsen R et al. Complementary and hormonal therapy for vasomotor symptom relief: a conservative clinical approach. *J Obstet Gyn Can* 2006; 28 (4): 279–89.
4. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Современная фитотерапия. М.: МЕДПРЕСС-информ, 2011. 144 С.
5. Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. *РМЖ*. 2017. 12. 873–878.
6. Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, Ragland K, Lee J, Carson WH, Ueno T, Uchiyama S. A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 Jun; 21(6): 674–82.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010 2. 29–36.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Быстрый эффект клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействия β-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. *Гинекология*. 2012. 2. 25–29.
9. Смирнова Т.Н. Опыт применения 5-гидрокситриптофана в комплексном лечении депрессивных расстройств. Материалы VII научно-практической конференции с международным участием по нутрициологии «Питание и здоровье. XXI век».
10. Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. М.: Практическая медицина, 2014. 367.

MENSE
МЕНСЕ

Негормональное средство в период менопаузы



Компоненты оказывают разностороннее действие:



бета-аланин быстро купирует приливы¹,



изофлавоны сои и фолиевая кислота поддерживают гормональный баланс²,



5-гидрокситриптофан и витамины группы В нормализуют эмоциональное состояние³.

Уникальная комбинация активных веществ обеспечивает быстрый эффект и пролонгированное действие.

**Действует через 30 минут
после приема.**



АКВИОН

8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия

Узнать подробнее на **www.mense.ru**

¹ Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А. Патология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010; 2: 29–36.

² Oseni T, Patel R, Pyle J. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Phyto Med* 2008; 74:1656.

³ Freedman RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maternitas*. 2010 Apr; 65(4):383-5.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

РОЛЬ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И ТАКТИКА ТЕРАПИИ

ДИССЕРТАНТ

Актуальность. По данным литературы, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) диагностируется у 75% женщин в течение жизни, а у 5–8% женщин развивается рецидивирующее его течение (4 и более эпизода обострения в течение 12 месяцев). Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК) часто наблюдается при наличии факторов риска развития, тем не менее довольно часто рецидивирующее течение заболевания развивается у женщин, не имеющих очевидных факторов риска. Данные литературы показывают, что развитие рецидивирующей грибковой инфекции зачастую обусловлено нарушением локального иммунного ответа, которое ассоциировано с полиморфизмом генов иммунной системы. Цель исследования. Разработать критерии прогнозирования рецидивирующего течения вульвовагинального кандидоза для повышения эффективности терапии. **Результаты исследования.** По результатам нашего исследования было установлено, что лидирующим видом грибов, выделенных при остром и рецидивирующем ВВК, по-прежнему остается *C. albicans*, однако у женщин с рецидивирующим течением ВВК встречаемость грибов *non-C. albicans* достоверно выше по сравнению с пациентками с острым ВВК ($p=0,037$). Также в полученных данных определения чувствительности показано, что большинство исследуемых штаммов дрожжевых грибов (97,5%) чувствительно к флуконазолу. При этом резистентность была выявлена только у 10,5% штаммов *non-C. albicans*. Определение генетической предрасположенности к развитию рецидивирующего течения ВВК при помощи модели предикции, полученной в результате нашего исследования, показало, что у 77,8% женщин с генетической предрасположенностью развиваются рецидивы ВВК. Учитывая эти результаты и основываясь на международных рекомендациях (CDC, ВОЗ, 2011 г.) о том, что при РВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии, можно сделать вывод, что пациенткам с наличием генетической предрасположенности к развитию рецидивов ВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз (ВВК), рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК), генетическая предрасположенность к грибковым инфекциям, терапия рецидивирующего ВВК.

S.M. POGOSYAN, MD, E.A. MEZHEVITINOVA, PhD in medicine, A.E. DONNIKOV, PhD in biology, V.V. MURAVYOVA, PhD in medicine, P.R. ABAKAROVA, Y.S. HLEBKOVA

Kulakov Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ROLE OF GENOTYPING FEATURES IN THE DEVELOPMENT OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS AND THERAPY TACTICS

Relevance: According to the literature, Vulvovaginal candidiasis (VVC) is diagnosed in 75% of women during life, and in 5–8% of women its recurrent course is developed (four or more episodes of exacerbation during 12 months). Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is often observed in the presence of development risk factors, but often the recurrent course of the disease is developing among women without obvious risk factors. The literature shows that the development of a recurrent fungal infection is often caused by a violation of the local immune response, which is associated with the polymorphism of the immune system genes.

Objective of the study: To develop criteria for forecasting the recurrent current vulvovaginal candidiasis to improve the effectiveness of therapy.

Study results: As a result of our study, it has been found that *C. albicans* remains the leading fungal species in the acute and recurrent VVC, but women with the recurrent course of VVC the prevalence of *non-C. Albicans* fungi is reliably higher than the patients with acute VVC ($P = 0.037$). Also, the sensitivity data obtained shows that most of the studied yeast fungi (97.5%) are sensitive to fluconazole. However, only in 10.5% of the *non-C. Albicans* strains resistance was detected.

The determination of genetic predisposition to develop the recurrent current VVC, using the prediction model derived from our study, revealed that 77.8% of women with a genetic predisposition are developing a relapse of VVC. In view of these results and based on international recommendations (CDC, WHO, 2011) that it is appropriate to indicate the anti-recurring antifungal treatment to RVVC, it can be concluded that for patients with genetic predisposition to the development of recurrent VVC it is advisable to indicate the anti-recurrent antifungal therapy.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis (VVC), recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), genetic predisposition to fungal infections, recurrent VVC therapy.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) представляет собой грибковое поражение вульвы и слизистой оболочки влагалища. По данным литературы, 75% женщин в течение жизни переносят хотя бы один эпизод ВВК, из них у 40–50% встречается рецидив заболе-

вания [1]. У 5–8% женщин развивается рецидивирующее течение ВВК (РВВК) (4 и более эпизода обострения в течение 12 месяцев) [2–4], а у 20–30% женщин встречается колонизация влагалища дрожжевыми грибами без признаков вульвовагинита (бессимптомная колонизация) [3, 5].

Результаты наблюдения, в котором в течение 12 месяцев четырехкратно проводилось исследование влагалищной микрофлоры здоровых женщин, показали, что по меньшей мере однократная колонизация влагалища грибами рода *Candida* (без проявления симптомов ВБК) встречалась у 70% обследуемых женщин. Однако только у 4% пациенток асимптомная колонизация сохранялась в течение всего периода исследования [6].

Рецидивирующее течение ВБК часто наблюдается при наличии факторов риска его развития: некомпенсированный сахарный диабет; беременность; иммуносупрессивное состояние; прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), антибиотиков, глюкокортикостероидов; изменения в составе и функциональной активности микрофлоры влагалища и т. д. [7]. Тем не менее довольно часто рецидивирующее течение заболевания развивается у женщин, не имеющих очевидных факторов риска его развития. В последние годы, наряду с общепризнанными факторами риска, появляются данные, указывающие на нарушения локального иммунного ответа при грибковой инфекции, которые ассоциированы с полиморфизмом генов иммунной системы [8–17]. Было показано, что Pro631His – полиморфизм гена TLR2 ассоциирован с РВБК и повышает вероятность развития рецидивирующего течения заболевания почти в 3 раза [18]. Кроме того, Nahum и соавторы сообщили, что наличие L412F-варианта полиморфного локуса гена TLR3 повышает риск развития хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек (СМС – chronic mucocutaneous candidiasis), предположительно посредством снижения продукции IFN γ [19]. A Platinga и соавторы выявили 3 SNP (точечный полиморфизм – single nucleotide polymorphism) в гене TLR1 (R80T, S248N, I602S), которые, по мнению авторов, предрасполагают к развитию кандидемии [20]. С развитием кандидемии был ассоциирован также R753Q-вариант полиморфного локуса гена TLR2, носители которого имели сниженный уровень IFN- γ и IL-8 и повышенный риск развития кандидемии [21]. Описаны некоторые полиморфизмы генов интерлейкинов, ассоциированных с рецидивирующим кандидозом. Например, Babula и соавторами было выявлено, что полиморфизм гена IL-4 (IL-4:-589C>T) ассоциирован с РВБК, и аллель T в позиции -589 достоверно чаще встречается у женщин с рецидивирующим течением ВБК. Они также показали, что при гомозиготном носительстве данного полиморфизма (IL-4:-589TT) отмечались повышенное содержание IL-4, а также сниженные концентрации NO (монооксид азота) и MBL в содержимом влагалища [14]. Кроме того, была выявлена ассоциация рецидивирующего течения грибковой инфекции слизистых оболочек с полиморфизмом гена IL-12R β 1 [22].

Также установлена ассоциация хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек (СМС – chronic mucocutaneous candidiasis) с полиморфизмом генов IL17RA и IL-17F. Показано, что при наличии полиморфизма в генах IL17RA и IL-17F приводят к ингибированию IL-6 и GRO, что, вероятно, обуславливает снижение иммунного ответа и способствует развитию СМС [23].

По международным рекомендациям (CDC, ВОЗ, 2011 г.) препаратом выбора для системной терапии как острого, так и рецидивирующего ВБК является флуконазол 150 мг. Это обусловлено тем, что большинство дрожжевых грибов обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. По данным различных исследований, 100% штаммов *C. albicans* и 76,5–88,5% штаммов non-*C. albicans* чувствительны к флуконазолу. В большинстве случаев резистентность к флуконазолу встречается у штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* [24–26].

Таким образом, целью нашего исследования было разработать критерии прогнозирования рецидивирующего течения ВБК для повышения эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе научно-поликлинического отделения (руководитель отделения – д.м.н., профессор Прилепская В.Н.) федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор Сухих Г.Т.) в период с октября 2012 г. по сентябрь 2015 г. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование были включены 94 женщины с острым и рецидивирующим ВБК. Все пациентки были тщательно проконсультированы и подписали информированное согласие для участия в исследовании. Женщины, включенные в исследование, проходили клинико-лабораторное обследование согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Дополнительно проводились количественное определение состава микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и качественное определение возбудителей урогенитальных инфекций, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea*. При выявлении вышеперечисленных микроорганизмов пациенткам назначалось соответствующее лечение, однако данные женщины исключались из исследования. Также проводилась видовая идентификация грибов и лактобацилл в рамках микробиологического исследования (лаборатория микробиологии «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, руководитель лаборатории Припутневич Т.В.) и при помощи ПЦР.

Микробиологическое исследование и микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, выполнялись в лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель лаборатории Припутневич Т.В.). Культуральное исследование предусматривало выделение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) из вагинального отделяемого, видовую идентификацию и количественную оценку всех выделенных УПМ бактериальной и грибковой природы.

Материалом для исследования служило отделяемое, взятое из бокового или заднего свода влагалища. Образцы биоматериала засеивали на стандартные питательные среды для выделения максимально возможного спектра микроорганизмов.

Выделенные дрожжевые грибы тестировали на чувствительность к антимикотикам с помощью тест-системы «Fungi-test» (США), воспроизводящей стандарт M-27 NCCLS и включающей 6 препаратов: 5-флюцитозин, амфотерицин, миконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол. Тест-система, разработанная с учетом минимально-подавляющей концентрации препаратов и break point, позволяет определять чувствительные, устойчивые штаммы, а также промежуточный тип устойчивости – дозозависимую чувствительность (ДЗЧ).

Мазки, окрашенные по Граму, оценивались под микроскопом при 1000-кратном увеличении и описывались: тип эпителия слизистой оболочки влагалища; лейкоцитарная реакция; микробная обсемененность; морфологический состав микрофлоры; наличие/отсутствие грибов и спор грибов, фрагментов псевдомицелия, трихомонад, «ключевых клеток», признаков фагоцитоза и цитолиза.

Для определения генетической предрасположенности к развитию рецидивирующего течения ВБК были проанализированы некоторые полиморфные локусы генов иммунной системы. Анализ полиморфизма генов производился в лаборатории молекулярно-генетических методов «НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (руководитель лаборатории Трофимов Д. Ю.). Материалом для выполнения исследования служила периферическая кровь.

Генотипирование проводилось по следующим локусам: IL4:-33 C>T [rs2070874]; IL4:-589 C>T [rs2243250]; IL4R:-1902 A>G [rs1801275]; IL4:-1098 T>G [rs2243248]; TLR9:-1486 T>C [rs187084]; CCL2:-2578A>G [rs1024611]; IL1A:-4845 G>T [rs17561]; IL1B:-511A>G [rs16944]; IL1B:-31 T>C [rs1143627]; IL1R1:-11970 C>T [rs2234650]; TGFBI:-869 C>T [rs1982073/rs1800470]; IL10:-1082 G>A [rs1800896]; IL10:-592 C>A [rs1800872]; TLR4:896 A>G [rs4986790]; TLR2:597 T>C [rs3804099].

В специально разработанные индивидуальные карты были внесены подробные данные анамнеза, осмотра и результатов исследований.

Женщины, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидивирующего течения ВБК. В I группу вошли женщины с РВБК (n=59), а II группу составили пациентки с острым ВБК (ОВБК) (n=35).

ВБК диагностировался при наличии клинической картины вульвовагинита (патологические выделения из половых путей, чувство зуда и/или жжения в области вульвы и влагалища, гиперемия вульвы/слизистой влагалища и т. д.) и выявлении грибковой инфекции по данным лабораторных исследований. ВБК считался рецидивирующим при указании на 4 и более рецидива ВБК в течение одного года [27].

Пациенткам назначалось лечение в соответствии с международными рекомендациями (CDC, ВОЗ, 2011 г.) и учитывая данные литературы, показывающие, что боль-

шинство штаммов дрожжевых грибов (77–100%) обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. Женщины с ОВБК получали флуконазол 150 мг внутрь, трехкратно с интервалом 2 дня. Пациентки с РВБК получали стандартную терапию (флуконазол 150 мг внутрь, трехкратно с интервалом 2 дня), далее противорецидивную терапию: флуконазол 150 мг еженедельно в течение 6 мес.). При развитии ВБК на фоне вагинального дисбиоза пациентки, помимо противогрибковых препаратов, получали терапию, направленную на нормализацию вагинальной микрофлоры (тержинан). Наблюдение за пациентками с ОВБК осуществлялось в течение 12 месяцев после окончания терапии, а пациентки с РВБК находились под наблюдением в течение 6 месяцев после окончания противорецидивной терапии. В период наблюдения оценивались эффективность назначенной терапии и частота возникновения рецидивов.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 22 (США) и «Statistica 13», а также электронных таблиц «Microsoft Excel».

В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). Результаты представлены в виде Me (L-H).

Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики: тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных в 2 и более группах и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Поправки Бонферрони применялись для сравнения непрерывных данных между группами.

Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов (ОШ) с использованием метода логистической регрессии с построением ROC-кривой для контроля множественных конфаундеров.

При построении бинарной логистической регрессионной модели использовался метод обратной селекции. Качество приближения регрессионных моделей при каждом последующем шаге оценивалось при помощи функции подобия – отрицательного удвоенного значения логарифма этой функции (-2LL). Оценка качества полученных моделей проводилась с помощью ROC-анализа. Часть дисперсии, объясняемая с помощью логистической регрессии, вычислялась по методу Наделькеркеса.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка воздействующего фактора и исхода была одинакова для всех пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Подробный анализ анамнестических данных исследуемых женщин показал, что все женщины, включенные в исследование, проживали в одинаковых климатогеогра-

фических условиях (преимущественно в Москве и Московской области), имели среднее или высшее образование (20 (21,2%) и 74 (78,8%) соответственно). Профессиональных вредностей при сборе анамнеза не отмечали. Курение отметили 19 женщин (20,2%). Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, использование наркотических веществ отрицали. По вышепредставленным показателям группы исследования статистически значимо не отличались, $p>0,05$.

Все исследуемые женщины были в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток составил $30,2\pm5,8$ года ($30,4\pm6,3$ года в I группе и $30,0\pm4,4$ года во II группе). Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,883$).

Все пациентки имели женский тип телосложения и правильно развитые вторичные половые признаки. Судя по индексу массы тела (ИМТ) нормальную массу тела (ИМТ 18,5–24,99) имели 77 исследуемых женщин, что составило 81,9%. Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5) был выявлен у 6 (6,4%) пациенток, и избыток массы тела (ИМТ 25–30) отмечался у 9 (9,6%) пациенток. Ожирением (ИМТ более 30) страдали 2 женщины (2,1%). По антропометрическим данным группы исследования достоверно не различались ($p>0,05$).

Средний возраст начала половой жизни у женщин, принимавших участие в исследовании, составил 18,9 лет, min 14 лет, max 35 лет, mediana 18 лет. Статистический значимых различий в возрасте начала половой жизни между группами выявлено не было ($p=0,948$). Постоянного полового партнера (в течение последнего года) имели 56 пациенток (59,6%), двух и более – 29 (30,8%) женщин. Шесть (6,4%) женщин половые контакты в течение последнего года отрицали, и 3 (3,2%) пациентки отметили отсутствие половых контактов в анамнезе (virgo). При статистическом анализе данных было выявлено, что количество половых партнеров у женщин, включенных в I группу исследования (женщины с РВБК), достоверно выше (min-0; max-14; медиана – 4; интерквартильный интервал – 2-6) по сравнению с женщинами из II группы (женщины с ОВБК) (min-1; max-10; медиана – 3; интерквартильный интервал-2–4) (тест Манна – Уитни, $p=0,031$). Полученные результаты совпадают с данными других авторов [28] и указывают, что наличие большого количества половых партнеров в анамнезе может способствовать рецидивирующему течению ВБК. Однако надо отметить, что 3 (3,2%) пациентки с рецидивирующим течением заболевания половые контакты в анамнезе отрицали (virgo).

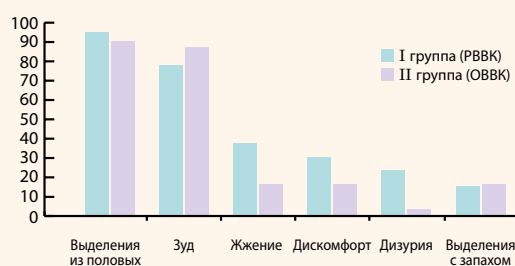
При оценке данных соматического и гинекологического здоровья статистически достоверных различий между группами исследования выявлено не было ($p>0,05$).

Пациентки, включенные в I группу исследования (женщины с РВБК), отмечали обострение ВБК от 4 до 12 раз (в среднем 6 эпизодов обострения) в течение 12 месяцев. Из женщин, включенных во II группу исследования, 19 (54,3%) пациенток отмечали рецидивы ВБК не более 1–3 эпизодов в течение года, 5 (14,3%) женщин отмечали единичные эпизоды ВБК и 11 пациенток (31,4%) отрицали эпизоды ВБК в анамнезе.

СТРУКТУРА ЖАЛОБ И СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

В результате анализа предъявляемых пациентками жалоб установлено, что наиболее часто женщины отмечали патологические выделения из половых путей (96,8%), зуд в области вульвы и влагалища (81,9%), диспареунию (14,9%) и дизурию (15,9%). Более подробно данные представлены в виде диаграммы (рис. 1).

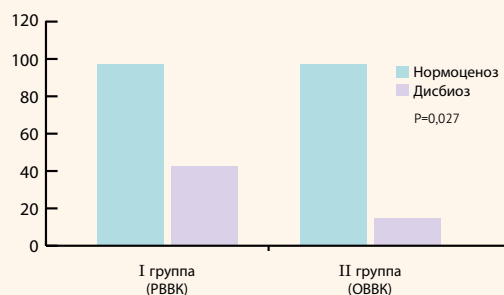
Рисунок 1. Встречаемость различных симптомов у женщин с ВБК



Статистический анализ показал, что в целом структура жалоб при ОВБК и РВБК сопоставима, однако женщины с РВБК достоверно чаще отмечали выделения с запахом (23,7%) по сравнению с женщинами с ОВБК (2,9%) ($p=0,013$), что, вероятно, обусловлено частой встречаемостью вагинального дисбиоза при РВБК по сравнению с ОВБК ($p=0,008$).

Для оценки состояния вагинальной микрофлоры при ОВБК и РВБК было проведено количественное определение состава вагинальной микрофлоры методом ПЦР (фемофлор) и микробиологическое исследование отделяемого влагалища. При анализе данных было установлено, что у 42,4% пациенток, включенных в I группу исследования, РВБК протекал на фоне вагинального дисбиоза (доля лактобактерий меньше 80% от общей бактериальной массы). У женщин с ОВБК (II группа исследования) дисбиоз влагалища был выявлен в 17,1% случаев, что было достоверно ниже по сравнению с женщинами с РВБК ($p=0,027$) (рис. 2).

Рисунок 2. Структура дисбиоза/нормоценоза влагалища у пациенток с ВБК



Оценка результатов, полученных при микроскопическом исследовании мазков из влагалища, выявила, что у 74,6% женщин с РВБК и у 74,3% женщин с ОВБК количество лейкоцитов было более 10 в поле зрения, у 25,4% пациенток с РВБК и 25,7% пациенток с ОВБК лейкоцитарная реакция была в пределах нормы (до 10 в поле зрения). Статистический анализ показал, что у женщин I и II групп количество лейкоцитов в мазках между I и II группами выявлено не было ($p=0,684$).

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА И ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

Анализ данных «Фемофлор 16» также показал, что в составе вагинальной микрофлоры *Candida* spp. в количестве 103,0–103,9 гз/обр. обнаруживалась у 19,1% исследуемых пациенток (18 женщин), в количестве 104,0–104,9 гз/обр. *Candida* spp. была выявлена у 31,3% женщин (37 пациенток), а в количестве 105,0 гз/обр. и более – у 30,5% пациенток (39 женщин). По количественной представленности *Candida* spp. в составе вагинальной микрофлоры группы исследования достоверно не различались ($p>0,05$). Однако анализ данных видовой идентификации грибов показал, что у женщин с рецидивирующим течением ВБК встречаемость грибов non-*C. albicans* достоверно выше ($p=0,037$) по сравнению с женщинами с ОВБК.

По данным видовой идентификации грибов было установлено, что у женщин с РВБК грибы non-*C. albicans* встречались достоверно чаще по сравнению с ОВБК ($p=0,04$). Данные представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Встречаемость различных видов грибов при остром и рецидивирующем ВБК

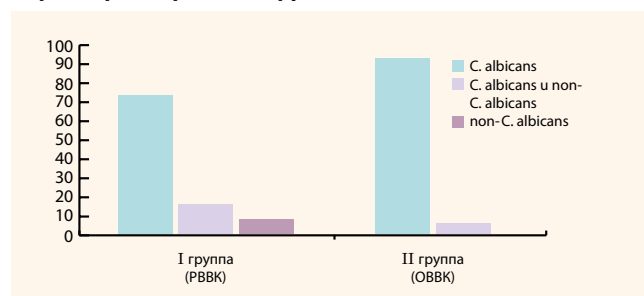
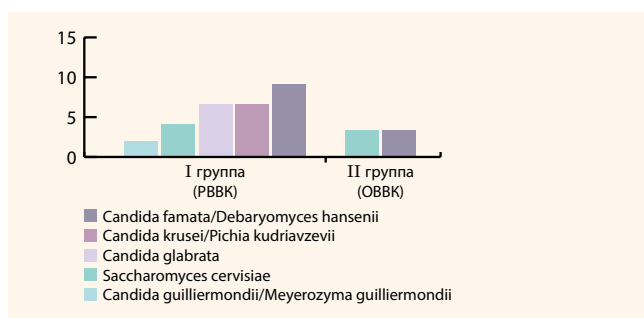


Рисунок 4. Частота выявления различных видов дрожжевых грибов среди non-*C. albicans* изолятов у пациенток с рецидивирующим течением ВБК



ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе микробиологического исследования была изучена чувствительность 80 штаммов выделенных дрожжевых грибов к 6 антимикотикам: амфотерицину, флуцитозину, итраконазолу и флуконазолу, кетоконазолу и миконазолу. Из них 61 штамм *C. albicans*, 12 штаммов *C. glabrata*, 4 штамма *C. krusei*, 1 штамм *C. kefir* и *C. guilliermondii*, а также 1 штамм *Saccharomyces cerevisiae*. На основании определения минимальной ингибирующей концентрации установлено, что 2 штамма *C. albicans* были резистентны, а у 2 штаммов определялась ДЗЧ к итраконазолу. У 1 штамма была выявлена резистентность к итраконазолу и флуцитозину, а еще у 1 штамма была ДЗЧ к кетоконазолу. ДЗЧ к итраконазолу была выявлена у 7 штаммов *C. glabrata*, также у 1 штамма *C. glabrata* была выявлена резистентность к амфотерицину, миконазолу и флуконазолу. ДЗЧ к итраконазолу, кетоконазолу, миконазолу, флуконазолу и нистатину была выявлена у одного штамма *C. krusei*. Данный штамм также был резистентен к клотримазолу и амфотерицину. Резистентность к итраконазолу и ДЗЧ к миконазолу также была выявлена у одного штамма *C. guilliermondii*. По результатам тестирования чувствительности дрожжевых грибов к антимикотикам установлено, что большинство штаммов (93,4%) *C. albicans* были чувствительны к определяемому спектру антимикотиков, а резистентность достоверно чаще выявлялась у грибов non-*C. albicans* (15,8%). Множественная резистентность к 2–4 антимикотикам, в том числе и к флуконазолу, была выявлена у 1 штамма *C. glabrata* (8,3%) и 1 штамма *C. krusei* (25,0%). Все исследуемые штаммы *C. albicans* (100%) были чувствительны к флуконазолу. Все резистентные штаммы грибов, а также штаммы с ДЗЧ были выделены у женщин с РВБК.

Таким образом, было установлено, что лидирующим видом грибов, выделенных при ОВБК и РВБК, по-прежнему остается *C. albicans*, однако у женщин с рецидивирующим течением ВБК встречаемость грибов non-*C. albicans* достоверно выше по сравнению с пациентками с ОВБК ($p=0,037$). Также полученные данные определения чувствительности показали, что большинство исследуемых штаммов дрожжевых грибов (97,5%) чувствительно к флуконазолу. При этом резистентность была выявлена только у 10,5% штаммов non-*C. albicans*.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ РВБК

Для выявления ассоциации генотипа пациенток с развитием у них рецидивирующего течения ВБК были исследованы некоторые полиморфные локусы следующих генов: IL-4, IL4R, TLR9, CCL2, IL-1 α , IL-1 β , IL1R1, TGF β 1, IL-10, TLR4, TLR2. Распределение частот генотипов для всех полиморфизмов основной группы сравнения соответствовало закону Харди – Вайнберга. Был проведен анализ распределения генотипов исследуемых генов среди обследуемых пациенток и была выявлена положительная ассоциация наличия аллеля С полиморфного локуса -33 С>Т гена IL4, а также наличия аллеля G поли-

морфного локуса -511 A>G гена IL1B с развитием рецидивирующего течения ВБК.

На основании данных генотипа женщин нами была разработана прогностическая модель для предсказания возможности развития рецидивов ВБК.

Для прогнозирования особенностей течения ВБК был применен метод бинарной логистической регрессии с данными о генотипе вышепредставленных генов иммунной системы. В бинарной логистической регрессионной модели исходом является переменная, характеризующая рецидивирование ВБК, предикторами – генотип по следующим полиморфным локусам: IL1B:-511A>G [rs16944]; IL4:-33 C>T [rs2070874].

Результаты рассчитанных коэффициентов в логистической регрессии и проверке их значимости приведены в таблице.

Таблица. Результаты рассчитанных коэффициентов независимых переменных и проверка их значимости

Независимые переменные	B (коэффициент регрессии b)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (Вальд)	Df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Полиморфизм гена IL1B:-511A>G	1,129	0,340	11,012	1	0,001	3,093
Полиморфизм гена IL4:-33 C>T	1,185	0,418	8,047	1	0,005	3,271

Классифицирующая дискриминантная функция имеет вид:

$$Z = 1,129 \cdot IL1B + 1,185 \cdot IL4 - 2,682, \text{ где}$$

2,682 – константа,

IL1B – количество аллелей G в локусе -511 A>G гена IL1B,

IL4 – количество аллелей C в локусе -33 C>T гена IL4.

Вероятность развития рецидивирующего течения ВБК (p) определялась по формуле $p = 1/(1 + e^{-z})$. При значении p больше 0,5 можно предположить развитие рецидивирующего течения ВБК, а при значении p меньше 0,5 рецидивирующее течение ВБК маловероятно.

Чувствительность (Se) составила 78,2%, специфичность (Sp) – 54,3%, ОШ – 4,25, предсказательная ценность положительного результата (PPV) составила 72,9%, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 61,3%.

ТЕРАПИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исследуемые женщины получали противогрибковую терапию согласно международным рекомендациям. Женщины с ОБВК получали флуконазол 150 мг внутрь, трехкратно с интервалом 2 дня. Пациентки с РВБК получали стандартную терапию (флуконазол 150 мг внутрь, трехкратно с интервалом 2 дня), далее противорецидивную терапию флуконазолом 150 мг еженедельно в течение 6 мес.). Четыре женщины с РВБК отказались от противорецидивной терапии, и им был назначен короткий курс противогрибковой терапии.

В период противорецидивной терапии обострение ВБК было выявлено у 3 женщин (5,1%), одна из которых отмечала пропуски очередных доз препарата, а у двух пациенток были выявлены резистентные к большинству противогрибковых препаратам, в том числе к флуконазолу, *C. krusei* и *C. glabrata*. Данным пациенткам была назначена терапия с учетом чувствительности микроорганизма.

Для оценки эффективности терапии и частоты возникновения рецидивов ВБК после лечения пациентки находились под наблюдением в течение 6 месяцев после окончания лечения. В период наблюдения один и более эпизодов обострения ВБК был установлен у 19 женщин (34,5%) с РВБК и у 31,4% женщин с ОБВК. Анализ полученных данных показал, что после проведения противорецидивной терапии частота возникновения реци-

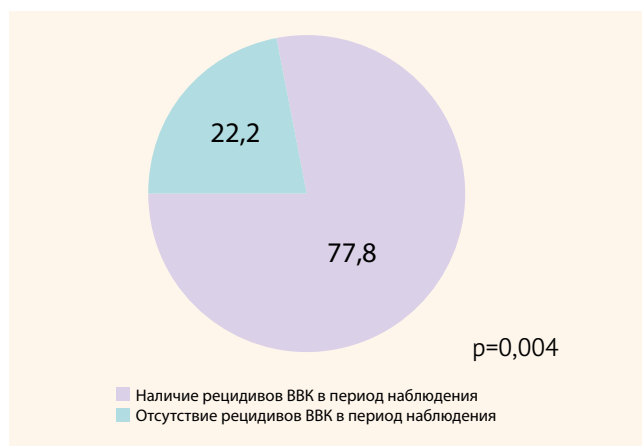
дивов ВБК была достоверно ниже по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ($p = 0,038$). Стоит отметить, что у женщин, отказавшихся от противорецидивной терапии, не отмечалось уменьшение эпизодов обострения ВБК в период наблюдения. У одной пациентки с РВБК, обусловленным резистентным штаммом *C. krusei*, после проведения противогрибковой терапии с учетом чувствительности в период наблюдения, эпизодов ВБК не было установлено. У второй пациентки с РВБК, обусловленным резистентным штаммом *C. glabrata*, после проведения противогрибковой терапии с учетом чувствительности уменьшение эпизодов ВБК не наблюдалось.

У всех пациенток с ОБВК отмечалось прекращение симптомов ВБК и нормализация вагинальной микрофлоры после лечения флуконазолом.

Для проверки вышеописанной прогностической модели был проведен анализ генотипа женщин с ОБВК и было установлено, что из пациенток с ОБВК генетическую предрасположенность к развитию РВБК имели 25,7% женщин. Из них рецидив заболевания в период наблюдения был установлен у 77,8%, что было достоверно больше по сравнению с пациентками, не имевшими рецидив ВБК (22,2%), $p = 0,004$ (рис. 5).

Таким образом, вышепредставленные данные показывают, что при наличии генетической предрасположенности рецидив ВБК наблюдается у 77,8% женщин. Это позволяет сделать вывод, что при выявлении у пациенток с ВБК гене-

Рисунок 5. Встречаемость рецидивов ВБК при наличии генетической предрасположенности



тической предрасположенности к развитию рецидивирующего течения заболевания целесообразно назначение противорецидивующей противогрибковой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема РВБК по-прежнему остается весьма актуальной в гинекологической практике ввиду высокой распространенности самолечения – истинной причины заболевания. По данным литературы, 75% женщин репродуктивного возраста переносят по меньшей мере один эпизод ВБК. У 40–50% из них встречаются рецидивы заболевания, а у 5–8% ВБК приобретает рецидивирующее течение [1–5].

По данным литературы, в роли возбудителя ВБК в 80–85% случаев выступают грибы *C. albicans*, а в 15–20% случаев при ВБК выявляются грибы *non-C. albicans*, которые чаще представлены *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [29]. По данным литературы, грибы *C. non-albicans* чаще встречаются при рецидивирующем течении ВБК [30], что было установлено и по данным нашего исследования. Полученные нами данные микробиологического исследования показали, что у женщин с РВБК *C. albicans* встречалась в 75,3% случаев, *C. non-albicans* в 22,0% случаев, а у 2,7% пациенток была выявлена ассоциация двух видов грибов. Однако у пациенток с ОВБК были выявлены только *C. albicans* ($p=0,001$) (рис. 4).

Исследователи полагают, что развитие рецидивирующего течения ВБК, вызванного грибами *non-C. albicans*, обусловлено более частой встречаемостью резистентности грибов *non-C. albicans* к противогрибковым препаратам [31]. В исследовании Чарман и соавторов было показано, что 99,6% штаммов *C. albicans* и 98,8% штаммов *C. parapsilosis*, полученных от пациентов с кандидемией, были чувствительны к флуконазолу. Резистентность к флуконазолу и вориконазолу была выявлена у 16,7% штаммов *C. tropicalis* и 6,8% штаммов *C. glabrata* [32]. Полученные нами данные о чувствительности грибов к антимикотикам также установили, что 93,4% штаммов *C. albicans* обладали чувствительностью к определяемому

спектру антимикотиков, а резистентность достоверно чаще выявлялась у грибов *non-C. albicans*. Множественная резистентность к 2–4 антимикотикам была выявлена у 1 штамма *C. glabrata*, 1 штамма *C. krusei* и 1 штамма *C. guilliermondii*. Все резистентные штаммы грибов, а также штаммы с ДЗЧ были выделены у женщин с РВБК.

Несмотря на то что инфицированность грибами *non-C. albicans*, а также наличие других факторов риска развития ВБК (гиперэстрогения, некомпенсированный сахарный диабет, прием КОК, иммуносупрессивное состояние и т.д.) могут способствовать развитию рецидивирующего течения ВБК, довольно часто РВБК развивается у женщин без очевидных факторов риска его развития. Исследования последних лет показывают, что развитие рецидивирующего/хронического кандидоза может быть обусловлено полиморфизмом генов иммунной системы, который приводит к нарушению полноценного иммунного ответа и тем самым способствует хронизации процесса [13, 16, 18, 33–35]. Rosentu и соавторы показали, что полиморфизм гена TLR2 (rs5743704, Pro631His) повышает вероятность развития РВБК почти в 3 раза. Авторы пришли к выводу, что данная ассоциация обусловлена снижением продукции IL-17 и IFN γ в ответ на стимуляцию *C. albicans* мононуклеарных клеток периферической крови, что наблюдалось у носителей Pro631His полиморфизма гена TLR2 [18].

В исследовании Ferwerda и соавторов было показано, что при наличии Tyr238X (ранний стоп-кодон) полиморфизма гена CLEC7A (ген, кодирующий Dectin-1) у пациентов наблюдалось рецидивирующее течение грибковой инфекции. Это объясняется тем, что у носителей Tyr238X полиморфизма гена CLEC7A наблюдается сниженный уровень Dectin-1 и нарушение распознавания β -глюкана. Это сопровождается снижением продукции ряда цитокинов (IL-17, IL-23 и IL-6) и нарушением иммунного ответа по Th17- и Th1-путям, что приводит к развитию рецидивирующей кандидозной инфекции [36]. В другой работе было показано, что наличие полиморфизма Tyr238X гена CLEC7A сопровождается достоверным снижением продукции IL-6, IL-8 и IFN- γ , однако склонности к развитию кандидемии у носителей данного полиморфизма выявлено не было [37]. Также описано влияние полиморфизма (Gln295X) гена CARD9 на развитие рецидивирующей кандидозной инфекции. Glocker и соавторы установили, что гомозиготное носительство данного полиморфизма ассоциировано с нарушением передачи сигнала активации от рецептора Dectin-1 и нарушением иммунного ответа по Th17, что сопровождается повышенной восприимчивостью к кандидозной инфекции [38]. Показано, что наличие точечного полиморфизма в генах, кодирующих паттерн, распознающие рецепторы (TLR1, TLR3, TLR4, TLR9, Dectin-1, MBL) и цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-10, IL-4) ассоциированы с грибковой колонизацией и развитием инвазивной инфекции [13, 16, 18, 33–35].

При анализе данных, полученных в результате нашего исследования, также была показана ассоциация генотипа пациенток с развитием РВБК. Была выявлена положительная ассоциация наличия генотипа CC полиморфного

локуса -33 C>T гена IL4, а также наличия аллеля G полиморфного локуса -511 G>A гена IL1B и отрицательная ассоциация наличия генотипа AA полиморфного локуса -2578 A>G гена CCL2 с РВБК. Было установлено, что при наличии у женщин генетической предрасположенности (по вышепредставленным локусам генов иммунной системы) развитие рецидивов ВВК встречается достоверно чаще по сравнению с женщинами, не имеющими генетической предрасположенности ($p=0,004$).

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные литературы о том, что склонность к развитию рецидивирующей грибковой инфекции зачастую ассоциирована с нарушениями в генотипе пациенток.

Определение генетической предрасположенности к развитию рецидивирующего течения ВВК при помощи модели предикции, полученной в результате нашего исследования, показало, что у 77,8% женщин с генетической предрасположенностью развиваются рецидивы ВВК. Учитывая эти результаты и основываясь на международных рекомендациях (CDC, ВОЗ, 2011 г.) о том, что при РВБК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии, можно сделать вывод, что пациенткам с наличием генетической предрасположенности к развитию рецидивов ВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 369, 2007: 1961–1971.
- Sobel JD. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 203–211 (1998).
- Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD. & Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 17, 340–5 (2013).
- Sobel JD. *et al.* Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178, 203–211 (1998).
- Beikert FC, Le MT, Koeninger A, Technau K. & Clad A. Recurrent vulvovaginal candidosis: Focus on the vulva. *Mycoses* 54, (2011).
- Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA & Hillier SL. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet. Gynecol.* 104, 926–930 (2004).
- Borges S, Silva J & Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch. Gynecol. Obstet.* 289, 479–489 (2014).
- Calderon L, Williams R, Martinez M, Clemons KV & Stevens DA. Genetic susceptibility to vaginal candidiasis. *Med. Mycol.* 41, 143–7 (2003).
- Jaeger M, Plantinga TS, Joosten LA. B, Kullberg BJ & Netea MG. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 15, 136–142 (2013).
- Smekens S.P., van de Veerdonk F.L., Kullberg BJ. & Netea M.G. Genetic susceptibility to Candida infections. *EMBO Molecular Medicine* 5, 805–813 (2013).
- Rosenthal D. *et al.* Polymorphism in innate immunity genes and susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal de Mycologie Medicale* 19, 191–196 (2009).
- Puel A. *et al.* Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 12, 616–622 (2012).
- Babula O., Lazdane G., Kroica J., Ledger WJ. & Witkin S.S. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin. Infect. Dis.* 37, 733–737 (2003).
- Babula O. *et al.* Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 40, 1258–1262 (2005).
- De Luca A. *et al.* IL-22 and IDO1 Affect Immunity and Tolerance to Murine and Human Vaginal Candidiasis. *PLoS Pathog.* 9, (2013).
- Donders G.G.G, Babula O, Bellen G, Linhares IM & Witkin S.S. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 115, 1225–1231 (2008).
- Liu F, Liao Q. & Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 92, 43–47 (2006).
- Rosenthal DC. *et al.* Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Front. Microbiol.* 5, 483 (2014).
- Nahum A, Dadi H, Bates A. & Roifman C. M. The biological significance of TLR3 variant, L412F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 11, 341–347 (2012).
- Plantinga T. S. *et al.* Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. *J. Infect. Dis.* 205, 934–943 (2012).
- Woehrle T. *et al.* Pathogen specific cytokine release reveals an effect of TLR2 Arg753Gln during Candida sepsis in humans. *Cytokine* 41, 322–329 (2008).
- Ouederni M. *et al.* Clinical features of candidiasis in patients with inherited interleukin 12 Receptor B1 Deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 58, 204–213 (2014).
- Ling Y. *et al.* Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Exp. Med.* 212, 619–31 (2015).
- Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL, M.C. No Title Antifungal Drug Susceptibility of Candida Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front. Microbiol.* 2017 Mar 2;8298. doi 10.3389/fmicb.2017.00298. eCollection (2017). at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303122>.
- PubMed, C. here to view optimized website for mobile devices J. is indexed with *et al.* No Title Identification and Antifungal susceptibility testing of Candida species: A Comparison of Vitek-2 system with conventional and molecular methods. 8, 139–146 (2016).
- Gharaghani M, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei Mahmoudabadi A, K.B. No Title The Frequency, Antifungal Susceptibility and Enzymatic Profiles of Candida Species Isolated from Neutropenic Patients. *Jundishapur J Microbiol* (2016). at <https:// www. ncbi. nlm. nih. gov/ pubmed/28138378>.
- For U. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet. Gynecol.* 107, 1195–1206 (2006).
- Mendling W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* 58, 1–15 (2015).
- Mahmoudi Rad M., Zafarghandi A.S., Amel Zabihi M., Tavallaee M. & Mirdamadi Y. Identification of candida species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012, (2012).
- Holland J., Young M.L., Lee O. & C-A Chen, S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. *Sex. Transm. Infect.* 79, 249–50 (2003).
- Tortorano A.M. *et al.* Epidemiology of candidemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 23, 317–322 (2004).
- Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, Bak N, Heath CH, Kennedy K, Morrissey CO, Sorrell TC, van Hal S, Keighley C, Goeman E, Underwood N, Hajkiewicz K, Hofmeyr A, Leung M, Macesic N, Botes J, Blyth C. Australian and New Zealand Mycoses Interest Group. No Title Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Apr 1;72(4)1103-1108. doi 10.1093/jac/dkw422. (2017). at <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28364558>.
- Rosenthal D. *et al.* Polymorphism in innate immunity genes and susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *J. Mycol. Med.* 19, 191–196 (2009).
- Wojitani T.S. *et al.* K.H, De Aguiar L.M, Baracat E.C. & Linhares I.M. Association between mannose-binding lectin and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 285, 149–153 (2012).
- Giraldo P.C. *et al.* Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 109, 1123–1128 (2007).
- Ferwerda B. *et al.* Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 361, 1760–1767 (2009).
- Plantinga T.S. *et al.* Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 49, 724–732 (2009).
- Glockner E.-O. *et al.* A Homozygous CARD9 Mutation in a Family with Susceptibility to Fungal Infections. *N. Engl. J. Med.* 361, 1727–1735 (2009).

С.В. АПРЕСЯН¹, д.м.н., профессор, А.Е. МИТИЧКИН¹, д.м.н., профессор, С.В. КАМОЕВА², д.м.н., профессор, В.И. ДИМИТРОВА¹, к.м.н., С.А. ПАПОВ^{1,2}, к.м.н., С.А. ХЛЫНОВА², к.м.н., А.Г. ИШЕВСКИЙ¹, О.А. СЛЮСАРЕВА¹, к.м.н., А.Х. КАРАНАШЕВА¹, к.м.н., Ф.Д. АРФУЛЬ¹, к.м.н., В.А. ЗАМЕТАЕВ¹

¹Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ШЕЕЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С СОЧЕТАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ И ВРЕМЕННОЙ БАЛЛОННОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННИХ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЙ

Впервые в России использована новая методика комбинированного лечения шейечной беременности с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий, что позволило сохранить женщине репродуктивную функцию.

Ключевые слова: шейечная беременность, эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, аргонплазменная коагуляция.

S.V. APRESYAN¹, MD, Prof., A.E. MITICHKIN¹, MD, Prof., S.V. KAMOEVA², MD, Prof., V.I. DIMITROVA¹, PhD in medicine, S.A. PAPOV^{1,2}, PhD in medicine, S.A. KHLINOVA², PhD in medicine, A.G. ISHEVSKY¹, O.A. SLYUSAREVA¹, PhD in medicine, A.K. KARNASHEVA¹, PhD in medicine, F.D. ARFUL¹, PhD in medicine, V.A. ZAMETAEV¹

¹Inozemtsev Municipal Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

COMBINED THERAPY OF CERVICAL PREGNANCY WITH COMBINED USE OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION AND TEMPORARY BALLOON OCCLUSION OF INTERNAL ILEAL ARTERIES

A new method of combined therapy of cervical pregnancy with combined use of uterine artery embolization and temporary balloon occlusion of internal iliac arteries, which could retain the reproductive function of the woman.

Keywords: cervical pregnancy, uterine artery embolization, temporary balloon occlusion of internal iliac arteries, argonplasma coagulation.

Проблема внематочной беременности не теряет своей актуальности и в настоящее время в связи с увеличением частоты встречаемости данной патологии и негативными последствиями для репродуктивного здоровья женщины. По оценкам, в 2015 г. примерно 303 тыс. женщин умерли во время и после беременности и родов. Материнская смертность в РФ в 2015 г., по данным Росстата, составила 10,1 на 100 тыс. живорождений (в 2014 г. – 10,8), по данным Минздрава РФ – 11,0 (в 2014 г. – 11,3). По данным Минздрава России, материнская смертность по причине осложненной внематочной беременности составляет 4 на 100 тыс. родившихся живыми, причем в сравнении с 2013 г. этот показатель уменьшился на 52,4%. В структуре гинекологических заболеваний внематочная беременность составляет 9,5%, она же приводит к 47% экстренных вмешательств [1]. В Москве в 2016 г., по данным Департамента здравоохранения, от внематочной беременности умерла одна женщина, что составляет 4% в структуре причин материнской смертности [2].

Особый интерес в клинической практике представляют редкие формы эктопической беременности, при кото-

рых диагностика значительно затруднена, а следовательно, возникают сложности со своевременным хирургическим лечением. Согласно номенклатуре терминов Европейского общества репродукции человека (ESHRE, 2005) и клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности», утвержденным Минздравом России и РОАГ (2016), при отсутствии УЗ-признаков маточной или внематочной беременности при положительном ХГЧ-тесте следует ставить диагноз «беременность неизвестной (неясной) локализации» [3].

Шеечная беременность – редкая форма эктопической беременности, при которой прикрепление и развитие плодного яйца происходят в канале шейки матки. Частота ее возникновения варьируется от 1 на 9000–12 000 беременностей и составляет 0,1–0,4% [4, 5]. Различают истинную шеечную беременность, когда плодное яйцо располагается в канале шейки матки, и шеечно-перешеечную беременность, характеризующуюся прикреплением плодного яйца в канале шейки матки и в области перешейки [6]. Причинами аномального прикрепления плодного яйца при шеечной беременности становятся

изменения эндометрия, обусловленные частыми искусственными абортами, повторными диагностическими выскабливаниями слизистой оболочки матки, эндометритом, длительным применением внутриматочных контрацептивов. Проникновению плодного яйца в канал шейки матки могут способствовать подслизистые миоматозные узлы, рубцовые изменения в области внутреннего маточного зева, вызванные предыдущими оперативными вмешательствами, а также истмико-цервикальная недостаточность. Ворсины хориона при шеечной беременности глубоко проникают в слизистый и мышечный слои, нередко прорастают всю стенку шейки матки и внедряются в околоматочную клетчатку. По мере роста плодного яйца происходят истончение стенок шейки матки и отслойка плаценты. Хорошо развитая сеть кровеносных сосудов и наличие варикозных узлов в шейке матки способствуют возникновению кровотечения [6].

В течение нескольких десятилетий гистерэктомия была единственным методом лечения шеечной беременности [5] (рис. 1).

Рисунок 1. Удаленная матка с прогрессирующей шеечной беременностью



В настоящее время многочисленные зарубежные публикации свидетельствуют о наличии различных успешных методов лечения либо в изолированном, либо в комбинированном использовании, в зависимости от срока гестации и глубины инвазии хориона в шейку матки. Медикаментозная терапия метотрексатом или метотрек-

сатом в сочетании с фолиевой кислотой используется в соответствии с рекомендациями ASRM (2006), ACOG (2015), POAG (2014), RCOG (2016) [7–10]. Длительное системное применение цитостатиков вызывает множество нежелательных эффектов (стоматит, токсический гепатит, кровотечение) и малоэффективно при прогрессирующей беременности с хорошо развитым хорионом. Их локальное применение ведет к длительному персистированию беременности и присоединению инфекции на фоне длительно продолжающихся кровянистых выделений [6].

Чтобы избежать гистерэктомии и сохранить фертильность, применяются наложение циркулярного (кругового) шва на шейку матки, интрацервикальная тампонада баллонным катетером, использование двойных баллонных катетеров для цервикальной тампонады [11], гистероскопическая резекция ложа плодного яйца [5], селективная эмболизация маточных артерий, перевязка маточных сосудов, внутренней подвздошной артерии, временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий [5]. Для лечения шеечной беременности с применением ЭМА в качестве основного метода зарубежными авторами были предложены следующие методики: ЭМА + тампонада шейки матки баллонным катетером Фолея + инъекции метотрексата 1 мг/кг/сут, ЭМА желатиновой губкой + выскабливание, ЭМА платиновыми спиралями + инъекции метотрексата. Кроме того, ЭМА может использоваться после неудачных попыток применения метотрексата и лигирования сосудов [12].

В настоящее время в РФ для лечения шеечной беременности применяются системное введение метотрексата изолированно или в сочетании с эмболизацией маточных артерий, с последующим кюретажем, наложение циркулярного (кругового) шва на шейку матки, перевязка нисходящих ветвей маточных артерий [6].

В Российской Федерации инструкцией по применению метотрексата не предусмотрены показания и схемы лечения внематочной беременности, в связи с чем его использование off-label может рассматриваться лишь как альтернатива органосохраняющей операции при необходимости сохранения репродуктивной функции после решения этического комитета и только в гинекологических стационарах медицинских организаций третьего уровня, после получения информированного добровольного согласия пациентки [13–15].

С увеличением срока гестации и массивной инвазией хориона в шейку матки этих методов оказывается недостаточно, и развивается массивное кровотечение, заканчивающееся гистерэктомией, что обосновывается особенностями кровоснабжения шейки матки, которая получает основное кровоснабжение от нисходящих ветвей маточных артерий и от восходящих ветвей влагалищных артерий, которые непосредственно могут отходить от внутренних подвздошных, из влагалищных сплетений.

Беременная Р., 29 лет, поступила в гинекологическое отделение ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с диагнозом: «Шеечная беременность 9–10 недель».

Из анамнеза: данная беременность пятая, наступила самостоятельно. На учете в женской консультации не состоит. Шеечная беременность диагностирована при УЗИ амбулаторно. Менструальная функция не изменена. Детородная функция: всего беременностей 5 (данная), из них: родов – 2 (2012 г., 2014 г.), мед. аборт – 2, хирургические (2013 г., 2016 г.).

При двуручном бимануальном исследовании влагалищная часть шейки матки укорочена до 2,5 см, бочкообразной формы, цианотична, наружный зев расположен эксцентрично, края его резко истончены. Укороченная часть шейки матки переходит в плодместилище – мягкое образование, по величине соответствующее сроку беременности. Над плодместилищем и несколько сбоку от него пальпируется тело матки – плотное, незначительно крупнее нормы. В-ХГЧ – 15 000 МЕ.

При УЗИ с цветовым доплеровским картированием матка размерами 64 x 49 x 62 мм, строение миометрия не изменено. М-эхо – 5 мм. В шейке матки лоцировалось плодное яйцо, размеры эмбриона соответствовали 9–10 неделям, сердцебиение регистрировалось, высокая васкуляризация перитрофобластической области. Толщина шейки матки в области инвазии хориона – 2 мм (рис. 2).

Рисунок 2. Прогрессирующая шеечная беременность 9–10 недель

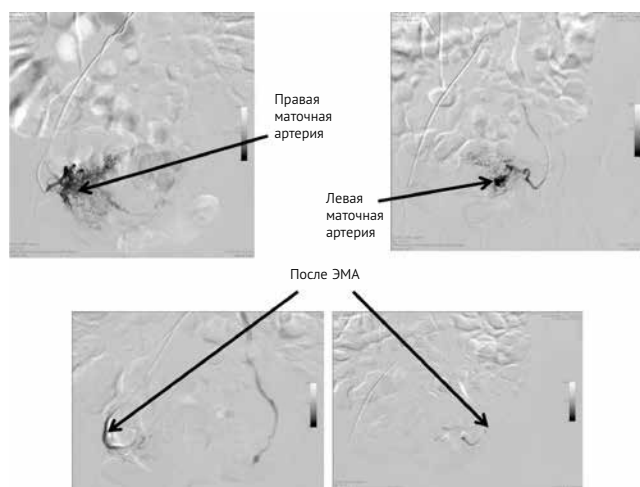


С учетом срока гестации прогрессирующей шеечной беременности, глубины инвазии хориона в стенку шейки матки, заинтересованности пациентки в сохранении репродуктивной функции, высокого риска массивного кровотечения решено провести комбинированное лечение с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзии внутренних подвздошных артерий.

На первом этапе проведено системное введение метотрексата, согласно клиническим рекомендациям [4], в дозе 1 мг/кг/сут по заключению врачебной комиссии [15] и после подписания пациенткой добровольного информированного согласия [14].

Затем проведена селективная эмболизация маточных артерий. При артериографии выявлено, что маточные артерии гипертрофированы, патологически изменены. Для ЭМА использовались частицы 700–900 микрон. На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализировались только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастировалась (рис. 3), но происходило контрастирование сосудов плодного яйца за счет восходящих ветвей влагалищных артерий, отходящих от внутренних подвздошных (рис. 4).

Рисунок 3. Эмболизация левой и правой маточных артерий



С учетом данной ситуации проведена временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий.

Селективно контралатерально из бедренного доступа с помощью гидрофильных проводников 0,035 дюйма катетеризованы левая и правая внутренние подвздошные артерии (ВПА). Выполнена субтракционная ангиография. В ВПА заведены баллонные катетеры 7,0 x 40 мм и спозиционированы сразу ниже бифуркации общей подвздошной артерии, баллоны раздуты под давлением 6 атм. При контрольной ангиографии ВПА и сосуды плодного яйца не контрастируются, кровоток по общим и наружным подвздошным артериям сохранен (рис. 5).

Рисунок 4. Контрастирование после ЭМА

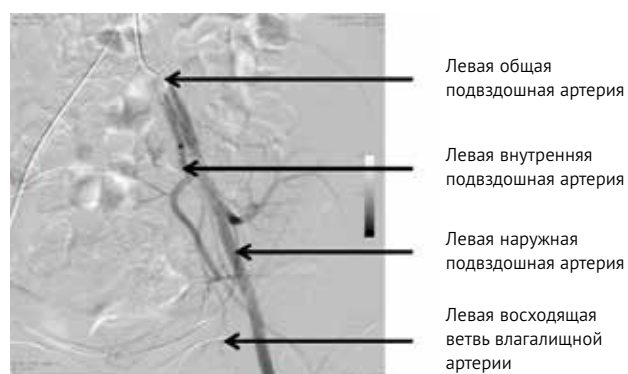
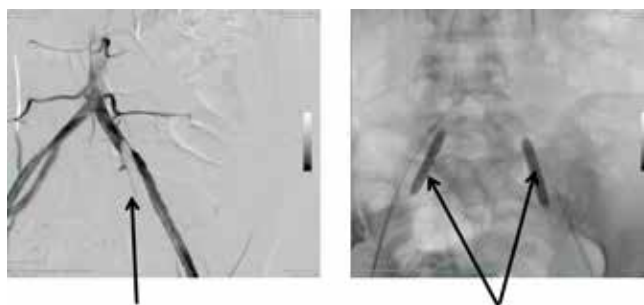


Рисунок 5. Временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий



Баллон в левой внутренней подвздошной артерии. Кровоток в общей и наружной подвздошной артериях сохранен.

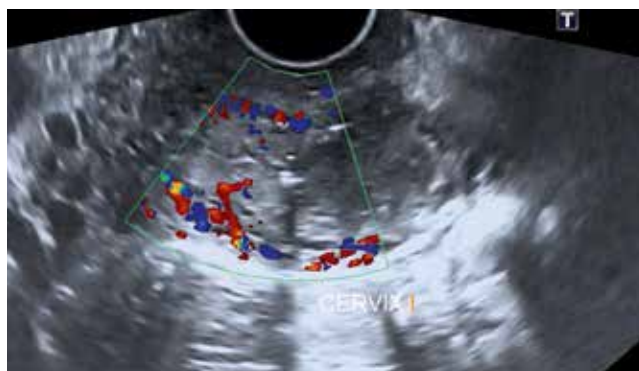
Баллоны в левой и правой внутренних подвздошных артериях.

В условиях развернутой операционной проведена эвакуация плодного яйца вакуум-эксхлатором под контролем УЗИ. После эвакуации плодного яйца проведена аргонплазменная абляция ложа с учетом глубины инвазии хориона и активного кровоснабжения данного участка, толщины шейки матки 2 мм, проникающая способность факела аргонной плазмы – от 0,5 до 3 мм, этот метод коагуляции является максимально приемлемым в данной ситуации [16]. Затем проведено сдувание баллонных катетеров, кровотечения из ложа не наблюдалось, после чего проведено их удаление. Общая кровопотеря составила 100,0 мл, окклюзия внутренних подвздошных артерий – 20 минут. В послеоперационном периоде пациентке проводились антибактериальная и противовоспалительная терапия, динамический УЗ-контроль и определение уровня

В-ХГЧ (рис. 6). В динамике уровень В-ХГЧ прогрессивно снижался.

На 7-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из гинекологического стационара.

Рисунок 6. Ложе плодного яйца в шейке матки на 7 сутки после операции

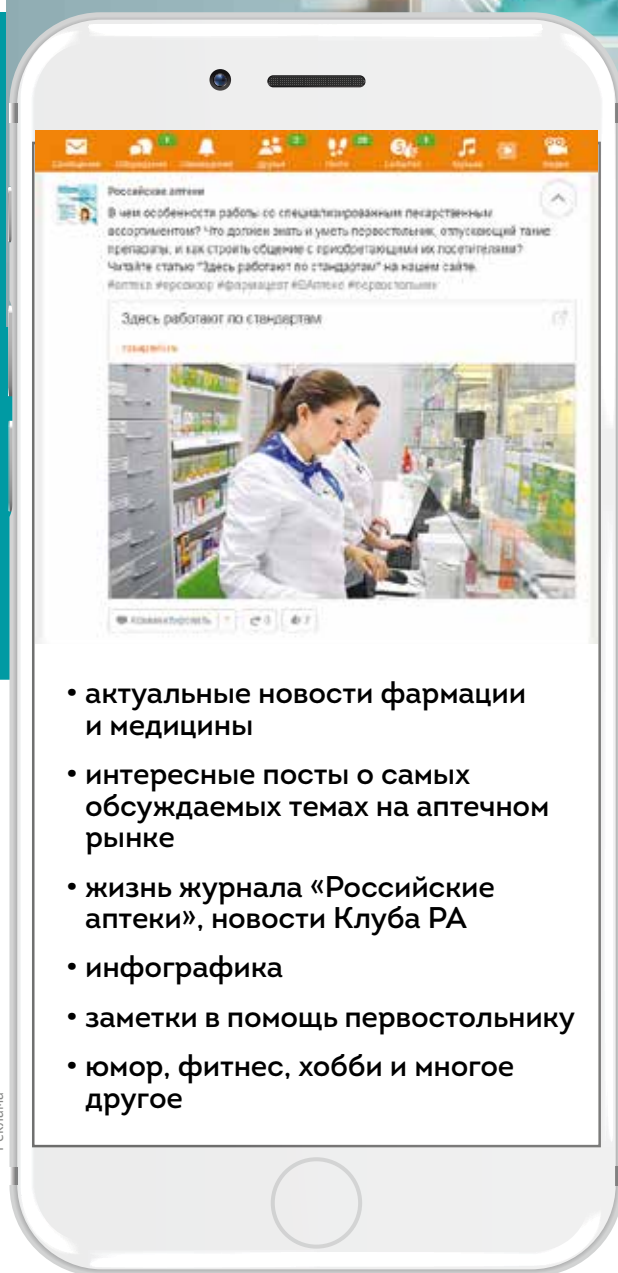


Комбинированное лечение шеечной беременности с системным введением метотрексата, сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзии внутренних подвздошных артерий, последующей эвакуацией плодного яйца из шейки матки и дополнительной коагуляцией ложа факелом аргонной плазмы позволило снизить риск кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у молодой женщины. Благодаря однонаправленной работе отделений многопрофильной больницы была оказана высокотехнологичная помощь пациентке с такой тяжелой и сложной в лечении патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, 2017. 872 с.
- Конопляников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога ДЗ г. Москвы. М., 2017.
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», утвержденные Минздравом России и РОАГ 7 июня 2016 г. № 15-0/10/2-3482. 32 с.
- Письмо Минздрава России «Клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность». 2017.
- Jehn-Hsiahn Yang, Jin-Chung Shih, Kao-Lang Liu et al. Combined treatment with temporary intraoperative balloon occlusion of common iliac arteries and hysteroscopic endocervical resection with postoperative cervical balloon for intractable cervical pregnancy in an infertile woman. *Fertility and Sterility*, 2007, 88: 5.
- Гришин И.И., Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. Новые возможности в лечении шеечной беременности. *Лечебное дело*, 2010, 4: 93-97.
- Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy Green-top Guideline No. 21. RCOG/AEPU. Joint Guideline, 2016. 41 p.
- Early Pregnancy loss. ACOG. Practice Bulletin Number 150. *Obstetrics and gynecology*, 2015, 125, 5: 1258-1267.
- Акушерство: национальное руководство. Коллектив авторов. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
- Costa C, Santos F, Santos L et al. Cervical ectopic pregnancy successfully treated with local methotrexate injection. *Fertility and sterility*, 2008, 90: 5.
- Zambrano N, Reilly J, Moretti M et al. Double Balloon Cervical Ripening Catheter for Control of Massive Hemorrhage in a Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 2017, Article ID 9396075, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/9396075>.
- Sherer DM, Lysikiewicz A, Abulafia O. Viable cervical pregnancy managed with systemic Methotrexate, uterine artery embolization, and local tamponade with inflated Foley catheter balloon. *Am. J. Perinatol.*, 2003, 20(5): 263-267.
- Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования
- вспомогательных репродуктивных технологий)».
- Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1177н г «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства». Зарегистрирован в Минюсте РФ 28 июня 2013 г. Регистрационный № 28924. Перечень определяется приказом Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2012 г. № 390н (зарегистрирован Минюстом России 5 мая 2012 г., регистрационный № 24082).
- Приказ Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г. (зарегистрирован Минюстом России 9 июня 2012 г., регистрационный № 24516).
- Радзинский В.Е., Глухов Е.Ю. Радиоволновая и аргонная плазма в практике акушера-гинеколога. М.: Status Praesens, 2016. 216 с.

РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ



- актуальные новости фармации и медицины
- интересные посты о самых обсуждаемых темах на аптечном рынке
- жизнь журнала «Российские аптеки», новости Клуба РА
- инфографика
- заметки в помощь первостольнику
- юмор, фитнес, хобби и многое другое

Сайт журнала rosapteki.ru

Журнал «Российские аптеки»
представлен во всех
ведущих социальных сетях

Найти нас очень просто: наберите на своей
страничке в поисковой строке rosapteki.ru

	3350	Одноклассники ok.ru/rosapteki
	810	Facebook facebook.com/rosapteki
	345	ВКонтакте vk.com/club76663902
	533	Instagram instagram.com/rosapteki.ru

Присоединяйтесь.
С нами интересно!