



Плюс
451 мкг Метафолина³¹
каждый
день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни



ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат **ДЖЕС®** плюс важный женский витамин В₆ (Метафолин®):

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

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ.²

[illegible][illegible]

*Фолата снижает риск рождения детей с дефектами нервной трубки. 1. Прием фолата в виде Метаспон® зарегистрирован и исследован компанией Metaspon, Швейцария. Метаспон® – зарегистрированная торговая марка Metaspon AG, Германия. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата «Диро» – дата от 05.08.2017 г. в виде официального заявления производителя. Текст 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(6): 626–31.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинокая ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202, www.pharma.bayer.ru

100



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2018 | Nº 7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

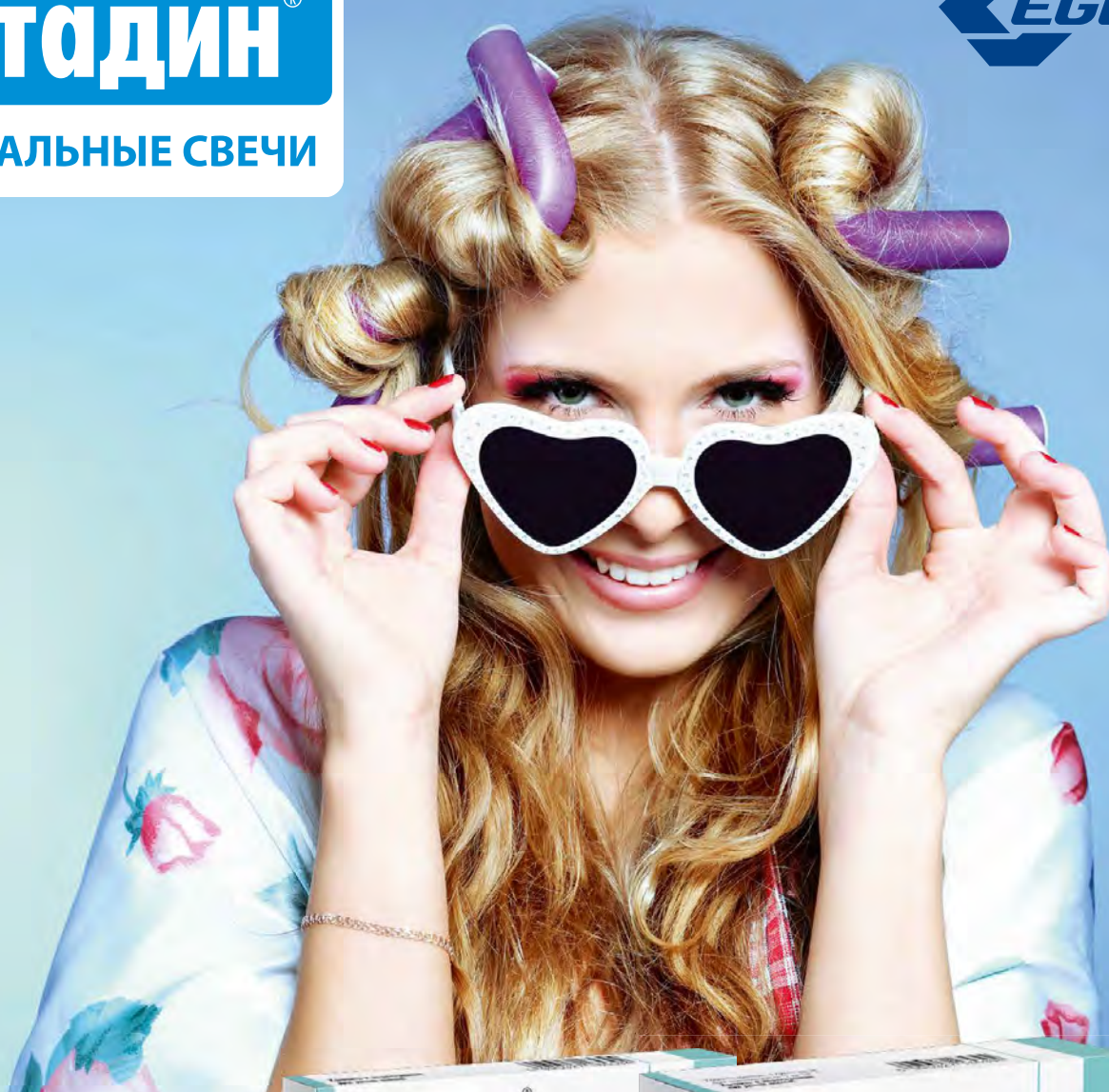


МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №7 (2018) АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Бетадин®

ВАГИНАЛЬНЫЕ СВЕЧИ



Узнай больше на сайте
www.betadin.ru



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН® СВЕЧИ (РН: П N015282/01)

Торговое название: Бетадин®. **МНН:** повидон-йод. **ПОКАЗАНИЯ.** Острый или хронический вагинит (смешанная, неспецифическая инфекция), бактериальный вагиноз (вызванный *Gardnerella vaginalis*), кандидоз, инфекция *Trichomonas vaginalis*. Инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами. Профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тиреоидит Хашимото, гипертиреоз); аденома щитовидной железы, герпетиформный дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода; детский возраст до 8 лет. С осторожностью: беременность и период кормления грудью. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Реакции повышенной чувствительности к препарату, гиперемия, зуд. В редких случаях он может вызывать реакции гиперчувствительности. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** При нарушении функции щитовидной железы, препарат может применяться только по указанию врача. Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью. Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиторий Бетадин у больных, получающих препараты лития. Суппозитории обладают спермицидным действием, в связи с чем не рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, Тел: (495) 363-39-66, Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

РЕКЛАМА *Номер 1 в Англии по объему продаж за 2016 год по данным The Nielsen Company среди витаминов в период менопаузы. Менопейс капсулы. Лекарственное средство. РУ П N015844/01 от 10.08.2010г., Менопейс Плюс. БАД. Не является лекарственным средством. СГР №РУ.77.99.13.003.Е.003442.02.15 от 12.02.2015г.

Менорасе

45+

Продли молодость с Менопейс

Поддержка в период климакса



Премиум состав
с фитоэстрогенами

Производство
Англия



ФОРМУЛА
№1
В АНГИИ
В МЕНОПАУЗЕ

Спрашивайте в аптеках.
www.vitabiotics.ru

VITABIOTICS

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



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 НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ 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; этинилэстрадиола 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; состояния, предшествующие 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 тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидопрофиль, 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 05.09.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар GmbH и Ко. KG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

*Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки³. 1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck&Cie, Швейцария. Метафолин® – зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 05.09.2017 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.

L_RU.MKT.12.2017.0602

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

Реклама



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

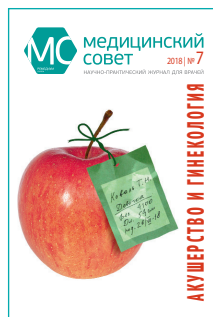
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remEDIUM.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

**АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА****Н.М. НАЗАРОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики

12

А.З. ХАШУКОВА, Т.Н. САВЧЕНКО, М.И. АГАЕВА, З.А. АГАЕВА, Г.О. АНДРЕАСЯН, Т.В. НЕТУДЫХАТКО, Л.Х. ХЕЙДАР

Дефицит витамина D у женщин репродуктивного возраста, возможности коррекции

18

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**Н.А. БУРАЛКИНА, А.С. КАТКОВА, И.А. КИСЕЛЕВА**

Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии

23

КОНТРАЦЕПЦИЯ**А.Н. МГЕРЯН, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

Контрацепция с фолатами – новые грани проблемы

28

ЭНДОМЕТРИОЗ**А.В. БОРИСОВА, А.В. КОЗАЧЕНКО, В.Е. ФРАНКЕВИЧ, В.В. ЧАГОВЕЦ, А.С. КОНОНИХИН, Н.Л. СТАРОДУБЦЕВА, Е.А. КОГАН, Л.В. АДАМЯН**

Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование

32

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, П.Р. АБАКАРОВА, А.Н. МГЕРЯН
Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза

40

И.Б. МАНУХИН, Н.А. СЕМЕНЦОВА, Ю.Ю. МИТРОФАНОВА, Л.Ю. ЛИВШИЦ

Хронический эндометрит и невынашивание беременности

46

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ**О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ**

Применение препаратов магния во время беременности

50

С.В. АПРЕСЯН, В.И. ДИМИТРОВА, С.А. ПАПОЯН, В.А. ЛЮБЕШКИНА, О.А. СЛЮСАРЕВА

Роль факторов риска в выборе метода профилактики послеродовых венозных тромбозмболических осложнений

54

И.В. САВЕЛЬЕВА, О.В. ШИРОКОВА, Е.А. БУХАРОВА, И.Б. ПОЛЯНСКАЯ, Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ, Е.П. КРАСНИКОВА, Е.Г. ПРОДАНЧУК, П.В. ДАВЫДОВ, Н.В. НОСОВА, С.С. ДЗЮБЕНКО, А.В. ПЛИСЕЦКИЙ

Микронизированный прогестерон в комплексном ведении беременных с неразвивающейся беременностью в анамнезе

60

ACTUAL PROBLEM**N.M. NAZAROVA, V.N. PRILEPSKAYA**

Human papillomavirus-associated anal and cervical neoplasia: evaluation of vaccino-prophylaxis programs

A.Z. KHASHUKOEVA, T.N. SAVCHENKO, M.I. AGAEVA, Z.A. AGAEVA, G.O. ANDREASYAN, T.V. NETUDYKHATKO, L.H. HEYDAR

Vitamin D deficiency in women of reproductive age, options for correction

CLINICAL OBSERVATION**N.A. BURALKINA, A.S. KATKOVA, I.A. KISELEVA**

Dysmenorrhea: pathogenetic validation of pharmacotherapy

CONTRACEPTION**A.N. MGERYAN, V.N. PRILEPSKAYA**

Contraception with folates: new aspects of the problem

ENDOMETRIOSIS**A.V. BORISOVA, A.V. KOZACHENKO, V.E. FRANKEVICH, V.V. CHAGOVETS, A.S. KONONOKHIN, N.L. STARODUBTSEVA, E.A. KOGAN, L.V. ADAMYAN**

Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohort study

E.R. DOVLETKHANOVA, P.R. GATSURA, A.N. MGERYAN
Medical aspects of pelvic inflammatory diseases**I.B. MANUKHIN, N.A. SEMENTSOVA, Yu.Yu. MITROFANOVA, L.Yu. LIVSHITS**
Chronic endometritis and habitual miscarriage**PREGNANCY AND CHILDBIRTH****O.I. LISICYNA, E.G. KHLIKEVICH**

Magnesium supplementation during pregnancy

S.V. APRESYAN, V.I. DIMITROVA, S.A. PAPOYAN, V.A. LIUBESHKINA, O.A. SLYUSAREVA

Significance of risk factors in the prevention of postpartum venous thromboembolic disease

I.V. SAVELYEVA, O.V. SHIROKOVA, E.A. BUKHAROVA, I.B. POLYANSKAYA, E.G. Galyanskaya, E.P. KRASNICKOVA, E.G. PRODANCHUK, P.V. DAVYDOV, N.V. NOSOVA, S.S. DSUBENKO, A.V. PLISETSKII

The micronized progesterone in complex therapy of pregnant women with missed abortion in the anamnesis

О.А. ПУСТОТИНА
«Сладж» в околоплодных водах

64

O.A. PUSTOTINA
Amniotic fluid sludge

Н.М. НАЗАРОВА, С.В. ПАВЛОВИЧ, М.Е. НЕКРАСОВА
Рецидивирующий генитальный герпес: особенности диагностики и возможности современной терапии

74

N.M. NAZAROVA, S.V. PAVLOVICH, M.E. NEKRASOVA
Recurrent genital herpes: features of diagnosis and potential of modern therapy

Е.В. СТРЕЛЬНИКОВА, Т.А. ФЕДОРОВА, С.Р. ГУРБАНОВА, И.В. ЗАВЬЯЛОВА, О.М. БОРЗЫКИНА
Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии во время беременности и в послеродовом периоде

79

E.V. STRELNIKOVA, T.A. FEDOROVA, S.R. GURBANOVA, I.V. ZAVYALOVA, O.M. BORZYKINA
Principles of the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postnatal period

Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, А.К. МИЛУШЕВА, А.А. АГАДЖАНОВА
Проведение профилактики резус-иммунизации у женщин после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности

84

N.K. TETRUASHVILI, A.K. MILUSHEVA, A.A. AGADZHANOVA
The prevention of rh-immunization in women after surgical correction of istmicocervical insufficiency

А.Д. МАКАЦАРИЯ, Г.Б. ДИККЕ
Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию

87

A.D. MAKATSARIYA, G.B. DIKKE
Impact of magnesium deficiency on the quality of life of women using hormonal contraception

Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, В.М. КУЛЕШОВ, К.Ю. МАКАРОВ
Опыт применения дипиридамола в группе беременных высокого риска возникновения перинатальной патологии

98

T.M. SOKOLOVA, I.O. MARINKIN, V.M. KULESHOV, K.Yu. MAKAROV
Experience in using dipyridamole in the group of pregnant women with a high risk of perinatal pathology

ИНФЕКЦИИ

INFECTIONS

В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, Н.А. ЛОМОВА
Современные аспекты терапии неспецифического вульвовагинита при беременности

102

V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN, N.A. LOMOVA
Modern aspects of therapy of non-specific vulvovaginitis during pregnancy

Е.В. ЛИСОВСКАЯ, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
Современные тенденции лечения бактериального вагиноза

106

E.V. LISOVSKAYA, E.G. KHILKEVICH
Present-day trends in treatment of bacterial vaginosis

А.Л. ТИХОМИРОВ И.Б. МАНУХИН, В.В. КАЗЕНАШЕВ, Е.И. МАНУХИНА, А.Н. КРИЖАНОВСКАЯ
Комплаентное восстановление нормоценоза влагалища

112

A.L. TIKHOMIROV, I.B. MANUKHIN, V.V. KAZENASHEV, E.I. MANUKHINA, A.N. KRIZHANOVSKAYA
Compliance recovery of vaginal normocenosis

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ВРТ

REPRODUCTIVE HEALTH AND ART

Е.Б. РУДАКОВА, Е.А. ФЕДОРОВА, И.В. СЕРГЕЕВА
Можно ли помочь пациенткам старшей возрастной группы с реализацией репродуктивной функции в программах ЭКО и ПЭ в рамках государственной поддержки?

116

E.B. RUDAKOVA, E.A. FEDOROVA, I.V. SERGEEVA
Is it possible to help patients of older reproductive age implement their reproductive function within the framework of ivf and pe programs backed by state support?

ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА

PRE- AND POSTMENOPAUSAL

О.Р. ГРИГОРЯН
Эффективность и безопасность использования ультранизких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе. Метаанализ

126

O.R. GRIGORYAN
Efficacy and safety of ultralow doses of drospirenone and 17β-estradiol in postmenopausal women. Meta-analysis

З.Н. ЭФЕНДИЕВА, А.А. СМЕТНИК
Альтернативная терапия климактерических расстройств: эффективные пути коррекции

134

Z.N. EFENDIEVA, A.A. SMETNIK
Alternative therapy for the treatment of menopausal disorders: effective ways to correct

ПРАКТИКА

PRACTICE

А.В. МУРАШКО
Антикоагулянты в акушерстве

140

A.V. MURASHKO
Anticoagulants in obstetrics

Т.А. МАКАРЕНКО, Д.Е. НИКИФОРОВА, И.О. УЛЬЯНОВА
Внутриутробные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов

146

T.A. MAKARENKO, D.E. NIKIFOROVA, I.O. ULYANOVA
Intrauterine synechia: features of surgical treatment and prevention of recurrence



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 Н.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 последипломного 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 последипломного 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., академик 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 последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

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 последипломного 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

Юренева 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

Явлов 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: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
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 30 марта 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС 

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Issue: G.T. SUKHIKH, Acad. of RAS, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Antsiferov M.B., Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Apolikhina MD, Prof, Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction Ashrafyan LA, MD, Prof, Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Centre of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralkina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan, PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO of the RF MH

Ilyina NI, MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, FANO

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Korovina N.A., Acad. of RAMS, MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO of MH of RF, Department of Paediatrics

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University I.I. of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.
Editorial Office: REMEDIUM LLC
Director General: Tatiana Kosareva
Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko
Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko, Irina Filippova
Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Sergey Paliov, Svetlana Shvedova
Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).
Correspondence address:
 Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
 The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
 Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.
 Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.
 Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.
 The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
 Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.
 The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.
 The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 
© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

МЕТФОРМИН СНИЖАЕТ РИСК НЕВЫНАШИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ

Результаты многоцентрового исследования показали, что прием метформина может снижать вероятность позднего самопроизвольного аборта и преждевременных родов у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), но при этом никак не отражается на риске развития гестационного диабета. Всего в исследовании приняли участие 487 пациенток с СПКЯ, проходивших лечение в медицинских центрах Норвегии, Швеции и Исландии. Участницы были рандомизированы для получения метформина (2 г/сут) или плацебо с первого триместра беременности. Средний возраст участниц составил 29 лет. Авторы работы выяснили, что риск позднего самопроизвольного аборта (во втором триместре беременности) и преждевременных родов (до 37-й недели) примерно в два раза ниже у пациенток, получавших метформин. Только 9 женщинам (5%) из 211 завершивших клиническое исследование в метформиновой группе не удалось выносить беременность. В контрольной группе этот показатель составил 10% (23 участницы из 223 человек). При этом, как отметили ученые, частота развития гестационного диабета в обеих группах была сравнима.



В РОССИИ ВЫРОСЛО ЧИСЛО ВЫЯВЛЕННЫХ СЛУЧАЕВ ВИЧ

В 2017 г. было выявлено рекордное за 10 лет количество ВИЧ-инфицированных – по итогам года было зарегистрировано 88,6 тыс. новых зараженных. В Минздраве утверждают, что рост связан с активным тестированием россиян на вирус иммунодефицита. В текущем десятилетии заболеваемость вирусом иммунодефицита человека выросла в 1,5 раза. По итогам 2017 г. зарегистрировано 88,6 тыс. новых инфицированных, тогда как в 2010 г. – 57,2 тыс. Практически все эти годы наблюдался рост заболеваемости, свидетельствуют данные Росстата. По информации Роспотребнадзора за три квартала 2017 г., сейчас в стране менее 1 млн граждан с ВИЧ – это меньше 1% населения. Если число зараженных превысит этот порог, можно будет говорить об эпидемии. Свыше половины (52,2%) новых ВИЧ-инфицированных традиционно проживают в 13 субъектах: в Кемеровской, Свердловской, Новосибирской, Иркутской областях, Москве и Подмосковье, Пермском, Красноярском краях, Челябинской, Самарской областях, Санкт-Петербурге, Краснодарском крае, Республике Башкортостан.



МИНЗДРАВ ПОДГОТОВИЛ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРАВИЛА ОМС

Министерство здравоохранения РФ подготовило проект приказа об утверждении новых правил обязательного медицинского страхования (ОМС). Общественное обсуждение документа продлится до 26 марта текущего года. В частности, отменяется норма об обязательном предоставлении полиса ОМС в качестве электронного приложения к универсальной электронной карте. Также после утверждения документа полис ОМС можно будет получить в многофункциональных центрах госуслуг (МФЦ). Документом устанавливается новый порядок расчета размера неоплаты или неполной оплаты затрат медицинской организации на оказание медпомощи и размера штрафа, применяемого к медорганизации за неоказание, несвоевременное оказание либо оказание помощи ненадлежащего качества по результатам контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медпомощи. Разработчики документа также предусмотрели обновление порядка информационного сопровождения застрахованных лиц в части предоставления медицинскими учреждениями необходимой информации страховым организациям для информирования пациентов и их представителей о прохождении диспансеризации и профилактического медицинского осмотра.



КОЛИЧЕСТВО ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ С ДИАГНОЗОМ «БЕСПЛОДИЕ» ЗА 10 ЛЕТ ВЫРОСЛО В 2 РАЗА

Пик заболеваемости зафиксирован в 2015 г. и с тех пор держится на одном уровне. По данным Росстата, за 2017 г. выявлено свыше 280 тыс. человек с диагнозом «бесплодие», в основном это женщины в возрасте от 25 до 45 лет. Причем если в 2005 г. нарушения репродуктивной функции официально были зарегистрированы у 146 тыс. человек, то в 2017 г. количество пациентов с первичным диагнозом «бесплодие» выросло почти в 2 раза, до 278,8 тыс. человек. В каждом пятом случае причиной бесплодия является эндометриоз, это заболевание стоит на третьем месте по распространенности гинекологических патологий. Сегодня эндометриоз выявляется у каждой десятой женщины в мире, или у 187 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет. К 2025 г. это число вырастет на 5,3%, до 196,6 млн, говорится в отчете британского исследовательского агентства Research and Markets. В России, по данным Росстата, в 2016 г. такой диагноз был впервые поставлен 155 из 100 тыс. женщин, в то время как в 2015 г. – 142 из 100 тыс. женщин. Данные за 2017 г. уточняются, но, по оценкам экспертов, не превышают прошлогодних показателей. Тем не менее многие исследователи считают, что реальных случаев эндометриоза больше. Болезнь часто протекает в скрытой форме и трудно диагностируется. Так, в Европе с момента выявления первых симптомов до диагноза «эндометриоз» проходит 6–7 лет, а в России – 12 лет. На сегодня не существует единой методики лечения эндометриоза, в каждом конкретном случае подбирается своя схема. Наиболее эффективна комбинированная терапия, включающая хирургическое вмешательство с последующим медикаментозным лечением. Полностью вылечить заболевание невозможно. В 21% случаев рецидивы происходят через 1–2 года после операции, в 47% случаев – через 5 лет, в 57% случаев – через 7 лет. Наибольшая часть расходов на лечение ложится на пациента. В рамках госбюджета выделяется лишь 780 млн рублей на помощь больным эндометриозом, а около 50 млрд рублей в год пациенты тратят на лекарства самостоятельно. Важным моментом в лечении эндометриоза является оптимальный подбор терапии, позволяющий максимально подавить рост очагов и восстановить репродуктивную функцию женщины. В настоящее время этим требованиям в большей степени отвечают агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.





НОВИНКА²



МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ

Новый² контрацептив, который позволяет женщине планировать беременность, когда она к этому готова.

По данным исследований, сочетание 150 мкг дезогестрела и 20 мкг этинилэстрадиола:

- ⌚ Способствует хорошему контролю менструального цикла^{1, 3, 6, 7}
- ⌚ Оказывает положительное влияние на качество жизни (сексуальную жизнь, настроение, общее самочувствие и др.)⁴
- ⌚ Уменьшает активность яичников, предотвращает созревание фолликулов и продолжает снижать риск роста доминантных фолликулов во время безгормонального интервала^{1, 5}

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата МОДЭЛЛЬ® Овуле

Регистрационное удостоверение: ЛП-003850. **Торговое наименование:** Модэльль® Овуле. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** дезогестрел+этинилэстрадиол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген). **Показания к применению:** контрацепция. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; венозный тромбоз; артериальный тромбоз или предвестники тромбоза; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; наличие множественных факторов или высокая степень выраженности одного из факторов риска развития венозного или артериального тромбоза, тромбозомболии; неконтролируемая артериальная гипертензия; панкреатит, сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией; тяжелая дислипотеинемия; гиперплазия эндометрия; печеночная недостаточность, острые или тяжелые заболевания печени; опухоли печени; гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез; кровотечения из влагалища неясной этиологии; курение в возрасте старше 35 лет; беременность; период грудного вскармливания; девочки-подростки младше 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать внутрь в порядке, указанном на упаковке, начиная с актуального дня недели, каждый день, приблизительно в одно и то же время, заливая небольшим количеством воды, если необходимо. Принимают по 1 таблетке в сутки в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать через 7 дней после окончания предыдущей. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Побочное действие:** депрессия, смена настроения, головная боль, тошнота, боль в животе, боль в груди, болезненность молочных желез, увеличение массы тела. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Особые указания:** следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае. Перед назначением пероральных контрацептивов необходимо подробно ознакомиться с информацией, указанной в разделе «особые указания». **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ. 2. Новый контрацептив в линейке Модэльль®. Начало оптовых продаж МОДЭЛЛЬ® ОВУЛЕ на территории РФ – январь 2018 г. 3. Serfaty D., Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 mg ethinylestradiol and either 150 mg desogestrel or 75 mg gestodene. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1998; 3(4): 179-189. 4. Ernst U., Baumgartner L., Bauer U., Janssen G. Improvement of quality of life in women using a low-dose desogestrel-containing contraceptive: results of an observational clinical evaluation. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002; 7(4): 238-243. 5. Egarter C., Putz M., Strohmayer H., Speiser P., Wenzl R., Huber J. Ovarian function during low-dose oral contraceptive use. Contraception. 1995 Jun; 51(6): 329-33. 6. Менструальноподобные реакции становятся более регулярными, протекают менее болезненно и сопровождаются менее выраженным кровотечением. Последнее обстоятельство приводит к снижению частоты сопутствующей железодефицитной анемии¹. 7. Под хорошим контролем менструального цикла подразумевается низкая частота нерегулярных прорывных кровотечений и кровомазания, наступление менструальноподобного кровотечения отмены во время безгормонального интервала¹.



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.модельотношений.рф Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35; тел.: +7(495) 644 22 34 (35). MOVL-RU-00005-DOK-PHARM

РЕКЛАМА

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ – ПРИЧИНА МНОЖЕСТВА ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ У ДЕТЕЙ

Ученые из Австралии, Нидерландов, Ирландии и Великобритании проанализировали данные почти 500 000 женщин и их детей. Женщины были здоровы, не курили, не принимали наркотики. Их возраст варьировался от 20 до 35 лет. Все участницы родили детей со средней массой тела между 37 и 41 неделями беременности. 88% женщин получали какое-либо обезболивающее средство во время родов. У 43% роды вызывали. 11% делали кесарево сечение. 38% родили естественным путем, без вмешательства. Специалисты обнаружили, что дети женщин, которым делали кесарево сечение или проводили стимуляцию родов, чаще имели проблемы со здоровьем, включая метаболические расстройства, экзему и респираторные инфекции. Дети участниц, у которых вызывали роды, в три раза чаще страдали от желтухи. Кроме того, стимуляция родов увеличивала риск проблем с кормлением. У детей, родившихся с помощью кесарева сечения, нередко развивалась гипотермия в первые 30 дней после рождения. Также у них в 2,5 раза чаще в будущем возникали метаболические нарушения, такие как ожирение и диабет.



БОЛЕЕ ТРЕТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ИМЕЮТ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Ученые из Детского исследовательского института Мердока и Университета Мельбурна (Австралия) проанализировали данные почти 1200 детей, родившихся до 28 недели беременности и весивших меньше 1000 г, за 1991–1992, 1997 и 2005 гг. Исследователи выяснили, что более трети детей имели детский церебральный паралич (ДЦП) или другие двигательные нарушения. Беременность обычно длится около 40 недель. Дети, родившиеся после 37 недели беременности, считаются родившимися в срок. По словам ученых, количество сильно недоношенных детей и детей с очень низким весом, которым удалось дожить до 8 лет, увеличилось с 54% в начале исследования до 64% в конце благодаря прогрессу в медицине. Однако распространенность двигательных нарушений также выросла. Так, в начале исследования к 8 годам ДЦП и другие двигательные нарушения имели 23% детей, родившихся намного раньше срока и весивших меньше 1000 г, а в конце – 37%. Специалисты отмечают, что в группе сравнения двигательные нарушения тоже стали встречаться чаще. Они были у 2% детей из этой группы в начале исследования и у 7% – в конце. Значит, рост распространенности двигательных нарушений не является следствием повышения выживаемости недоношенных детей.



СПЕЦИАЛИСТЫ ПОНЯЛИ, КАК ЗАМЕДЛИТЬ РАЗВИТИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

На рак яичников приходится всего 3% случаев злокачественных новообразований у женщин. Однако смертность от него выше, чем от любой другой опухоли репродуктивной системы. Американские ученые обнаружили, что мутация гена p53 может быть связана с развитием рака яичников. В 96% случаев серозного рака яичников в пораженных клетках обнаруживаются мутации гена p53, который, в свою очередь, кодирует белок p53-R175H с измененной структурой. Именно воздействие этого белка способствует образованию скоплений раковых клеток и вызывает лекарственную устойчивость. Исследователи из Медицинского колледжа Бейлора (США) выяснили, что небольшая молекула под названием MCB613 эффективно снижает уровень мутантного p53-R175H, воздействуя не напрямую, а посредством ингибирования белка USP15. При таком подходе нормальная форма белка p53-R175H не страдает. Специалисты надеются, что новое открытие поможет медикам регулировать рост раковых опухолей.



КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК, СПЕРМАТОЗОИДОВ И ЭМБРИОНОВ ВКЛЮЧЕНА В ОМС

11 марта 2018 г. вступил в силу приказ Минздрава РФ (№ 43н), согласно которому процедуры по криоконсервации эмбрионов, яйцеклеток и сперматозоидов вошли в базовую программу ЭКО. Теперь при наличии медицинских показаний (в т. ч. при подготовке к лучевой и химиотерапии) эти процедуры станут для пациентов бесплатными и будут оплачиваться за счет ОМС. Включение этих услуг в ОМС существенно повысит шансы многих пациентов на беременность и рождение ребенка. Использование сохраненных эмбрионов позволяет не прибегать к повторным дорогостоящим попыткам ЭКО, каждая из которых к тому же сопряжена с определенным риском для здоровья пациентки. Что касается замороженных половых клеток, то в будущем они могут быть использованы для лечения бесплодия у пациентки. Или в качестве донорских могут помочь другой бесплодной паре. В начале марта министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова сообщила, что за 12 месяцев 2017 г. было проведено более 66 тыс. циклов ЭКО, это на 39% выше результата 2016 г. По словам министра, обеспечение доступности вспомогательных репродуктивных технологий является одной из главных задач министерства по данному направлению.



В ЕВРОПЕ ПОЯВИТСЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫЙ РЕЖИМ ТЕРАПИИ ВИЧ

Экспертный совет Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА) рекомендовал к регистрации двухкомпонентный режим лечения ВИЧ на основе долутегравира и рилпивирина (rilpivirine). Новая терапия позволит сократить число нежелательных явлений по сравнению с таковым при применяемых сейчас режимах на основе трех или четырех медикаментов. Проведенные клинические исследования показали безопасность и эффективность перевода пациентов со сложных методов лечения, включающих три или четыре препарата, на терапию долутегравиrom и рилпивиринom. На данный момент в Европе не используются двухкомпонентные режимы лечения ВИЧ.



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам



Азитромицин-Акрихин

МНН: азитромицин

Фармакотерапевтическая группа:
антибиотик, азалид

Показания к применению:
инфекции верхних отделов дыхательных путей
и ЛОР-органов, вызванные чувствительными
возбудителями (фарингит, тонзиллит, ларингит,
синусит, средний отит); инфекции нижних отделов
дыхательных путей (пневмония (в т.ч. атипичная),
бронхит) и др.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной
оболочкой, 500 мг № 3

СКОРО В ФОРМЕ
КАПСУЛ 250 мг № 6



Кларитромицин-Акрихин

МНН: кларитромицин

Фармакотерапевтическая группа:
антибиотик, макролид

Показания к применению:
фарингит, тонзиллит, острый гайморит,
обострение хронического бронхита,
внебольничная пневмония, неосложненные
инфекции кожи и подкожной клетчатки и др.*

Форма выпуска:
таблетки, покрытые пленочной
оболочкой, 250, 500 мг № 10,
250 мг № 20, 500 мг № 14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

А
АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ МОЖЕТ УВЕЛИЧИВАТЬ РИСК ВЫКИДЫША

У молодых женщин, столкнувшихся с повышением артериального давления до беременности, вероятность выкидыша высока даже в том случае, если у них нет выраженной гипертонии. К такому выводу пришли исследователи из США. Ученые проанализировали данные 1228 женщин, которые уже пережили один или два выкидыша и вновь пытались забеременеть. У участниц исследования дважды измеряли артериальное давление (когда они пытались зачать ребенка и в начале беременности). Примерно у четверти из 797 женщин, зачавших в течение 6 месяцев, случился выкидыш. Повышенное артериальное давление до зачатия и в начале беременности являлось важным фактором риска. Чем выше было давление, тем больше оказывалась вероятность выкидыша. Риск увеличивался примерно на 18% при повышении диастолического артериального давления на каждые 10 пунктов. При повышении среднего артериального давления на каждые 10 пунктов вероятность выкидыша возрастала на 17%. Специалисты не уверены в существовании причинно-следственной связи. Они полагают, что повышение давления является признаком наличия других проблем со здоровьем.



ЛЕЧЕНИЕ АСТМЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Как показали наблюдения, женщины, использующие только ингаляторы для снятия приступов астмы, сложнее зачинают ребенка по сравнению с теми, кто постоянно принимает препараты длительного действия. В общей сложности эксперты Университета Аделаиды проанализировали попытки зачать 5000 женщин. Оказалось, что применение только бета-агонистов короткого действия приводило к увеличению продолжительности попыток зачать на 20%. Также женщины из этой группы на 40% чаще тратили более года на зачатие. А этот срок уже является границей, после которой можно говорить о проблемах с фертильностью. Кроме того, женщины, принимавшие препараты длительного действия на регулярной основе, даже когда симптомы заболевания не проявлялись, нормально зачинали, как и среднестатистические женщины. По словам экспертов, вероятно, причина кроется в самой астме. Она может вызывать воспалительные процессы в репродуктивной системе. А постоянный контроль астмы позволяет подавить воспаление.



ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Последние исследования наглядно показывают, как стресс у беременной негативно отражается на мозге ребенка. Сканирование мозга новорожденных и детей постарше позволило выявить эту связь. Ученые исследовали функциональные связи в мозге 47 человеческих эмбрионов. Сканирование проводилось на 30–37-й неделях беременности. При этом было известно, что беременные женщины проживали в неблагополучной обстановке. У многих фиксировались высокие уровни депрессии, тревожности, беспокойства и стресса. Оказалось, женщины, имевшие высокий уровень стресса, имели детей со сниженной эффективностью в организации функциональных систем мозга. В частности, это касалось мозжечка. Вероятно, данная зона мозга в особенности чувствительна к негативным эффектам стресса в дородовой период и в первые годы жизни. В мозжечке наблюдается самая высокая плотность глюкокортикоидных рецепторов, которые участвуют в стрессовых реакциях.



ОПУБЛИКОВАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ЛЕТЕРМОВИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Опубликованы результаты клинических исследований III фазы летермовира (letermovir), предназначенного для профилактики цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) у взрослых ЦМВ-серопозитивных пациентов, прошедших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Летермовир является противовирусным препаратом, который ингибирует репликацию ЦМВ. Согласно результатам исследования, в группе, получавшей летермовир, у значительно меньшего количества пациентов (37,5%, n = 122/325) по сравнению с группой плацебо (60,6%, n = 103/170) развилась клинически значимая ЦМВ-инфекция, либо была прекращена терапия, либо отсутствовали данные через 24 недели после трансплантации, что являлось первичной конечной точкой эффективности. Терапевтический эффект летермовира в отношении предотвращения возникновения клинически значимой ЦМВ-инфекции сохранялся как при высоком, так и при низком риске активации ЦМВ, как на 14-й неделе (завершение терапии), так и на 24-й неделе после трансплантации. Смертность от различных причин среди пациентов, получавших летермовир, была ниже по сравнению с группой плацебо на 24-й неделе и на 48-й неделе после трансплантации. Летермовир относится к новому классу нуклеозидных ЦМВ ингибиторов (3,4 дигидрохиназолины), который, связываясь с терминазой вируса, ингибирует его размножение. Развитие перекрестной резистентности с препаратами других классов маловероятно. Летермовир полностью активен против вирусных популяций с мутациями устойчивости к ингибиторам ДНК-полимеразы ЦМВ. Эти ингибиторы ДНК-полимеразы полностью активны против вирусных популяций с мутациями, обеспечивающими устойчивость к летермовиру. В настоящее время лекарственное средство одобрено в США.



ВОЗ ПРЕДОСТАВИЛА НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ РОДОВ

В новых рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывается, что врачам необходимо давать женщинам больше времени и не торопиться стимулировать родовую деятельность. Как отмечают в международной организации, в последние 20 лет участились случаи необоснованного введения окситоцина или проведения кесарева сечения. Одной из 26 новых рекомендаций стало указание, что принятая за норму скорость раскрытия шейки матки 1 см в час может быть недостижима для некоторых женщин, поэтому не может использоваться для определения риска осложнений. Специалисты рекомендуют ориентироваться на основные физиологические показатели женщины и сердцебиение плода при принятии решения о медицинском вмешательстве. Также в ВОЗ уверены, что женщина должна сама выбирать положение во время схваток и родов, самостоятельно принимать решение об обезболивании, а также иметь возможность свободного общения с медицинскими работниками.

ТЯЖЕЛОЕ ПРОТЕКАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ СВЯЗАНО С ГЕНАМИ

Ученые Университета Калифорнии нашли два гена, которые связаны с сильной тошнотой и рвотой во время беременности (расстройство, известное как рвота беременных). По-настоящему тяжелое состояние фиксируется примерно у 2% беременных женщин. Определено, что гены GDF15 и IGFBP7 виноваты в расстройстве. Они задействованы в развитии плаценты и играют ключевую роль в регуляции аппетита. Эксперты сравнивали ДНК беременных женщин, страдавших от рвоты, с материалом беременных без этого отклонения. Было доказано, что вариации в генах GDF15 и IGFBP7 однозначно связаны с данным симптомом. Отдельное исследование показало, что уровень белков, кодируемых этими генами, аномально высок у женщин с отклонением. Ученым предстоит выяснить, можно ли повлиять на белки обозначенных генов, при этом не оказав вредного воздействия на женщину и плод. Возможно, снизив уровень белков, удастся победить тошноту и рвоту.

НОВОЕ ЛЕКАРСТВО СПАСЕТ ЖЕНЩИН ОТ ПОСЛЕДСТВИЙ МЕНОПАУЗЫ

Менопауза обычно возникает у женщин в возрасте от 40 до 55 лет. Она может сопровождаться неприятными симптомами, такими как нарушения сна и приливы. Британские ученые нашли способ побороть приливы без использования менопаузальной гормональной терапии. Специалисты из Имперского колледжа Лондона отобрали для участия в исследовании 37 женщин. Участницам было от 40 до 62 лет. У всех наблюдались частые приливы – 7 раз в день и более. Пациентки получали 80 мг экспериментального препарата MLE4901 или плацебо в течение 4 недель. Затем препарат заменили на другой и продолжили терапию еще 4 недели. Выяснилось, что MLE4901 уменьшал тяжесть приливов на 72%, а частоту – на 38%. Ученые полагают, что новое лекарство блокирует нейрокинин В (NKВ). Этот белок активирует в мозге области, контролирующие температуру. Авторы исследования отмечают, что MLE4901 не станут использовать в будущих экспериментах, так как он оказался токсичен для печени, но другие препараты этого класса продолжают тестировать.

ДАЖЕ НЕБОЛЬШОЕ СНИЖЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕШАЕТ ЗАЧАТЬ РЕБЕНКА

Известно, что женщины с низким уровнем гормона щитовидной железы имеют проблемы с фертильностью. Теперь сотрудники Гарвардской медицинской школы установили, что проблемы могут возникнуть даже при небольшом сбое в работе щитовидной железы. В исследовании приняли участие 187 пар с необъяснимым бесплодием. В группу сравнения вошли 52 пары, где у мужчин было слишком мало сперматозоидов. Почти у 27% женщин из группы с необъяснимым бесплодием уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составлял 2,5 международных милли-единицы на литр или больше по сравнению с 13,5% пациенток из другой группы. ТТГ, вырабатываемый гипофизом, регулирует баланс гормонов щитовидной железы. Повышение уровня ТТГ может свидетельствовать о гипотиреозе (гипофункции щитовидной железы). Гипотиреоз нарушает менструальный цикл и мешает забеременеть. Как правило, гипотиреоз диагностируют при уровне ТТГ, равном 4,5 или 5 международным милли-единицам на литр. Однако некоторые эксперты полагают, что уровень ТТГ, составляющий 2,5 международных милли-единицы на литр, свидетельствует о высоком риске гипотиреоза.



Н.М. НАЗАРОВА, д.м.н., В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., профессор

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

ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ И АНАЛЬНЫЕ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА:

ОЦЕНКА ПРОГРАММ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

В обзоре рассмотрена роль ВПЧ в развитии предрака и рака аногенитальной области. Представлены современные данные о распространенности цервикальной (CIN) и анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN), ВПЧ-инфекции анальной области среди женщин группы риска (CIN, VIN, VaIN). Рассмотрены методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области. Анализируется литература о важности разработки скрининга AIN у пациенток с CIN, VIN, VaIN. Представлены результаты собственных исследований ВПЧ-инфекции анальной области у пациенток с цервикальными неоплазиями, данные о тропности ВПЧ к эпителию цервикального канала и эпителию анальной области. Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с CIN в цервикальном канале и в анусе является ВПЧ 16 типа. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, в частности CIN, создают риск инфицирования и развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в т. ч. и AIN. В России в настоящее время доступна четырехвалентная вакцина против ВПЧ. И хотя исходно она была создана и применялась для защиты от поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, в настоящее время ее следует рассматривать и в отношении профилактики других видов предрака и рака аногенитальной области, ассоциированных с ВПЧ.

Ключевые слова: анальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, анальный рак, вакцины против ВПЧ и рака шейки матки, влагалища, вульвы и ануса.

N.M. NAZAROVA, MD, V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HUMAN PAPILLOMAVIRUS-ASSOCIATED ANAL AND CERVICAL NEOPLASIA: EVALUATION OF VACCINO-PROPHYLAXIS PROGRAMS
The review examines a role of HPV in the development of pre-cancer and cancer of the anogenital region. It presents the current data on the incidence of cervical (CIN) and anal intraepithelial neoplasia (AIN), the HPV infection of the anal region in women at risk (CIN, VIN, VaIN). Methods for the diagnosis of HPV-associated diseases of the anogenital region are considered. The article reviews the literature on the importance of AIN screening development in patients with CIN, VIN, VaIN. It also provides the results of own studies of HPV infection of the anal region in patients with cervical neoplasias, data on the HPV tropicity to the epithelium of the cervical canal and the anal region.

Type 16 HPV is the dominant type of HPV in patients with CIN in the cervical canal and in the anus. HPV-associated cervical diseases, in particular CIN, create a risk of infection and development of HPV-associated diseases of the anal region, including AIN. A quadrivalent HPV vaccine is now available in Russia. Although initially created and used to protect against injuries to the cervix caused by HPV, it should also be considered for the prevention of other types of HPV-associated anogenital pre-cancer and cancer.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer, anal cancer, HPV and cervical, vaginal, vulva and anus vaccines.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является основным этиологическим фактором развития предрака и рака аногенитальной области. Так, высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) являются причиной 91% случаев рака шейки матки (РШМ) и ануса, 75% – влагалища, 69% – вульвы [1–6]. По результатам исследования, которым было охвачено 100% населения США (2004–2008), было выявлено, что за 1 год

регистрируется более 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака. Ежегодно 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака диагностируется среди женщин, 12 100 – среди мужчин. РШМ является наиболее распространенной формой ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются 470 000 новых случаев РШМ, половина из которых заканчиваются

смертельным исходом [7, 8]. Ряд исследователей предполагают, что тяжелая степень предрака шейки матки в 39% случаев может сочетаться с анальной неоплазией, которая, как правило, не диагностируется и не лечится своевременно, т. к. ВПЧ-ассоциированные заболевания перианальной и анальной области до появления выраженных поражений остаются вне поля зрения как гинеколога, так и проктолога. Результаты статистического исследования в США также показали, что частота анального рака (АР) имеет тенденцию к росту и увеличивается ежегодно на 2%, особенно среди населения с факторами риска, в первую очередь с ВПЧ-ассоциированными поражениями генитальной области (CIN, VIN, VAIN) [9]. Значительное увеличение заболеваемости и смертности от АР наблюдается с 1975 по 2013 г. – выявлено 7060 новых случаев АР, из которых 62% (4430) – женщины в возрасте от 35 до 60 лет [10].

Многолетние исследования «случай – контроль» показали, что у большинства женщин с цервикальными неоплазиями были выявлены ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) [11–16]. Согласно данным С.М. Wheeler (2006), в 9–10% случаев ВПЧ-инфекция развивается в течение нескольких лет, во время которых высока вероятность развития предраковых состояний аногенитальной области. Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы в первую очередь с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями аногенитальной области (шейки матки – CIN, вульвы – VIN, влагалища – VaIN, ануса – AIN) и злокачественными опухолями. Биология этих вирусов широко изучается с позиции возникновения и прогрессирования неопластических процессов.

В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ, из них более 60 поражают аногенитальную область [17]. На основании фенотипической связи с развитием предраковых поражений и рака среди них выделяют типы высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73

и 82) и низкого (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) риска [18]. ВПЧ 26 и 66 типа рассматриваются как факторы возможно высокого риска.

В последние годы предприняты попытки построения классификации на базе полногеномных сиквенсов (табл.) с учетом структуры 6 генов: E6, E7, E1, E2, L2 и L1 [6]. Согласно этим данным, выделяют 3 филогенетических группы: 1) низкого онкогенного риска 1 (α1, α8, α10 и α13); 2) низкого онкогенного риска 2 (α2, α3, α4 и α15); 3) высокого онкогенного риска (α5, α6, α7, α9 и α11).

Ряд исследователей полагают, что для развития ПВИ вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку [19–21].

Как правило, ПВИ протекает годами, в то же время постоянно происходит обновление эпителия путем пролиферации стволовых клеток или подобных клеток в базальном слое. Они продуцируют клетки со способностью к делению и ограниченной пролиферацией, которые постепенно перемещаются к поверхности эпителия. Продолжительность данного процесса гораздо короче, чем жизненного цикла ВПЧ. Основываясь на этом, ученые пришли к выводу, что ВПЧ внедряется в базальные клетки со свойствами стволовых клеток или, в случае с ВПЧ высокого онкогенного риска, такие свойства прививаются другим клеткам, в которые он внедряется. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях, где было доказано, что ВПЧ CRPV (кроличий тип) в основном внедряется в волосяные фолликулы, где находятся эпителиальные стволовые клетки [22]. При поражении шейки матки мишенью ВПЧ являются резервные клетки эпителия шейки матки [23].

В настоящее время наиболее изучены типы ВПЧ, связанные с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ, главным образом ВПЧ 16 и 18 типов. Согласно данным литературы, ВПЧ-16 обнаруживается примерно у 50% пациенток с CIN [4].

Пациентки с наличием ВПЧ высокого риска и дисплазией шейки матки подвержены риску развития анальной интраэпителиальной неоплазии и АР [24, 25]. Женщины с персистенцией ВПЧ-инфекции или наличием дисплазии тяжелой степени и сопутствующей ВПЧ-инфекции анальной области относятся к группе повышенного риска развития АН [24, 26]. ВПЧ высокого онкогенного риска выявлены в 91% случаев у пациенток с РШМ и 91% у женщин с АР [27]. В настоящее время клинические рекомендации по профилактике и скринингу АР среди пациентов высокого риска находятся в стадии разработки [28].

Распространенность анальной ВПЧ-инфекции среди лиц с наличием анальных половых контактов является высокой в возрастных группах от 18 до 50 лет и составляет 50–60% [29]. Есть данные, что анальная ВПЧ-инфекция может самостоятельно элиминировать, но сексуальное поведение высокого риска может привести к развитию новых случаев инфицирования ВПЧ.

В метаанализе, который включал данные 53 исследований, распространенность анальной ВПЧ-инфекции у ВИЧ-положительных пациентов была статистически

Таблица. Классификация вирусов папилломы человека на базе полногеномных сиквенсов

α-группа	Типы
α 1	32, 42
α 2	28, 3, 10, 94, 78, 29, 77
α 3	61, 72, 81, 83, 102, 89, 84, 86, 87, 62
α 4	57, 2, 27
α 5	26, 69, 51, 82
α 6	30, 53, 56, 66
α 7	59, 18, 45, 97, 85, 70, 39, 68
α 8	91, 43, 7, 40
α 9	52, 67, 33, 58, 16, 35, 31
α 10	6, 11, 13, 74, 44
α 11	34, 73
α 13	54
α 15	71, 90, 106

значимой (93%) по сравнению с таковой в контрольной группе (64%), при этом в группе ВИЧ-положительных было выявлено увеличение распространенности ВПЧ высокого риска (74%) [30]. Увеличение распространенности ВПЧ-инфекции анальной области и АИН может быть связано с такими факторами, как сексуальное поведение высокого риска, инфицирование несколькими типами ВПЧ, нарушение иммунного ответа слизистой оболочки, что облегчает репликацию ВПЧ [31, 32].

Таким образом, к факторам риска развития АИН следует относить в первую очередь группу женщин с наличием в анамнезе CIN и ВПЧ высокого онкогенного риска, анальных половых актов, иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции.

Принцип скрининга РШМ базируется на обнаружении атипических клеток при цитологическом исследовании и персистенции ВПЧ. Увеличение распространенности ВПЧ коррелирует с частотой встречаемости цервикальной дисплазии и РШМ. Известно, что прогрессия CIN всегда связана с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Убедительные доказательства прогностической ценности определения ВПЧ были представлены в данных 10-летнего наблюдения 20 810 женщин [33]. Сочетание цитологического исследования и ВПЧ-тестирования разделили когорту на 2 группы риска. Группа женщин с аномальной цитологией и положительным ВПЧ-тестом или обоими имела кумулятивную частоту CIN 3 в течение 10 лет около 7% по сравнению с 0,79% у женщин с обоими отрицательными тестами. Первоначально главной ролью ВПЧ-тестирования являлось изучение этиологии и патогенеза ВПЧ и РШМ. После доказательства причастности ВПЧ к развитию РШМ внимание уделялось использованию новых технологий для улучшения скрининга РШМ и ведения пациенток с аномальной цитологией. Было выделено 5 групп пациенток: первичный скрининг у женщин старше 30 лет; вторичный отбор женщин с результатами цитологии ASCUS и женщин в постменопаузе с LSIL; наблюдение за женщинами с ASCUS или LSIL с нормальной кольпоскопией; наблюдение за женщинами с AGC-NOS (Atypical Glandular Cells not otherwise specified) и с нормой при первоначальной оценке; контроль после деструктивного лечения.

Так, результаты исследования по изучению корреляции между дисплазией шейки матки и наличием ВПЧ анальной области у 196 пациенток показали, что у 32,5% было выявлено наличие анальной ВПЧ-инфекции, у 17,6% – аномальная анальная цитология. Всем пациенткам с аномальной анальной цитологией проводилась аноскопия. Результаты показали у женщин с CIN 3 относительный риск анального рака в 5 раз выше, чем в контрольной группе [33]. У женщин с морфологически подтвержденной неоплазией шейки матки распространенность АИН была на 10% выше [28]. Многолетние наблюдения (1973–2007) Национального института рака США показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости АР у женщин с РШМ составляет 16,4 на 100 тыс. населения [15, 27, 34].

Несмотря на то, что клинические рекомендации по скринингу АИН и АР еще не разработаны, в ряде медицинских учреждений обследование пациенток с высоким риском развития АИН проводится по аналогии с обследованием для выявления РШМ (анальная цитология, обследование на ВПЧ, аноскопия). Анальная цитология позволяет оценить клеточный состав эпителия от дистального ректального свода до анального края и по тем же критериям, что и цервикальная, интерпретация осуществляется согласно классификации Бетесда, предложенной в 1988 г. Национальным институтом по изучению рака США (TBS – Terminology Bethesda System) [35, 36]. При получении аномальных результатов анальной цитологии следующим шагом в диагностике поражения анального эпителия является аноскопия. Эта процедура позволяет врачу визуализировать поражения, которые являются источником атипических клеток и при необходимости провести забор материала для гистопатологической оценки эпителия. С учетом того, что АИН является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, значительное место в диагностике занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение ДНК ВПЧ в материале [37]. Анализ результатов ряда исследований продемонстрировал более низкую чувствительность и специфичность анальной цитологии по сравнению с аноскопией [38, 39]. В исследовании L.E. Salit анальная цитология имела чувствительность 84% и специфичность 39% [39]. При диагностике HSIL (HG-AIN) анальная цитология показала 91% специфичность, но низкую чувствительность. Чувствительность анальной цитологии для определения HG-AIN, подтвержденной биопсией, у ВИЧ-положительных пациентов колебалась от 69% до 93%, а специфичность – от 32% до 59% [38, 40].

В исследовании, проведенном J.T. Santoso et al. (2012), были изучены распространенность АИН среди женщин с CIN и эффективность анальной цитологии и аноскопии в скрининге АИН. В исследование были включены пациентки с подтвержденной CIN, VaIN, VIN. Всем больным проводились анальная цитология и аноскопия. В случаях выявленных изменений эпителия при аноскопии проводилось цитологическое исследование или прицельная биопсия. Полученные результаты показали, что у 12,2% пациенток с генитальными неоплазиями выявлялась АИН различной степени тяжести. Таким образом, в скрининге анальной интраэпителиальной неоплазии аноскопия являлась более чувствительным, но менее специфичным методом диагностики по сравнению с анальной цитологией [41].

Так, по данным ряда исследований, среди ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний после РШМ наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ при АР. ВПЧ обнаружен в 94% случаев при АИН и в 88% – при АР, с наиболее частой выявляемостью ВПЧ 16 типа [42, 43].

Были проанализированы результаты генотипирования ВПЧ у 500 пациентов с предраковыми и злокачественными поражениями анального эпителия. Выявлена высокая распространенность ВПЧ-инфекции анальной области, аналогично наблюдениям, представленным

в метаанализе по выявлению цервикальных типов ВПЧ [44, 45]. При AIN 2/3 наиболее часто выявлялся ВПЧ 16 типа (75,4%), при инвазивном раке анального канала наиболее часто встречались: ВПЧ 16 (80,7%), HPV 18 (3,6%), HPV 33 (2,7%), HPV 31 (1,9%), HPV 6, HPV 58 (1,8%) и HPV 35 (1,6%) [46].

Поиск онкомаркеров в качестве дополнительных тестов для повышения точности диагностики AIN представлен в исследовании C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al., в котором была изучена роль p16INK4a в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений анальной области. Результаты исследования показали, что экспрессия p16INK4a значительно повышается (95%) у пациентов с наличием ВПЧ-ассоциированного AP [46]. При РШМ также наблюдается гиперэкспрессия p16INK4a в 98% случаев.

В ФГБУ «НМИЦАГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России проводилось исследование по выявлению частоты встречаемости различных типов ВПЧ в эпителии шейки матки и анальной области у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести, с оценкой результатов аноскопии с высоким разрешением и анальной цитологии [47].

Обследовано 204 женщины, средний возраст – 30 ± 1,2 года. По результатам обследования сформировано 2 группы: 1-я – 92 пациентки (45%) с гистологически верифицированным CIN 1–3, 2-я – 112 пациенток (55%) без CIN. Использовали клинические методы исследования, гинекологическое исследование, расширенную кольпоскопию; аноскопию с высоким разрешением; цитологический метод; типирование ВПЧ (21 тип: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) с определением вирусной нагрузки.

В 1-й группе (CIN+) в цервикальном канале достоверно чаще встречались ВПЧ 16, 68 типов, в анальной области – 16, 56 типов ($p < 0,05$). Во 2-й группе в цервикальном канале наиболее часто встречались ВПЧ типов 16 (21,4%), 52 (19,6%), 31, 44

(12,5%), 33 (10,7%). В анальной области наиболее часто встречались ВПЧ типов 44 (25%), 31 (19,4%), 53, 6 (13,8%), 16, 52, 11, 18 (11,1%). Доминирующим типом ВПЧ у пациенток с CIN в эпителии шейки матки и в анальной области явился ВПЧ 16 типа. У пациенток с CIN в 1,5 раза чаще выявлялись выраженные и слабо выраженные изменения анального эпителия по сравнению с таковыми в контрольной группе. Аномальная анальная цитология была выявлена у 12% пациенток. Высокоонкогенные типы ВПЧ вызывают более тяжелые изменения анального эпителия по сравнению с таковыми шейки матки.

Результаты исследования показали, что у пациенток с CIN выявлена сопутствующая ВПЧ-инфекция анальной области, что создает предпосылки к возникновению ВПЧ-ассоциированных заболеваний анальной области, в т. ч. AIN, и подтверждает необходимость их ранней диагностики. Прогностическая значимость анального ВПЧ-теста в сочетании с аноскопией и цитологическим исследованием актуальна в скрининге пациенток с CIN для раннего выявления AIN.

Аналогичные данные получены в исследовании G. Edgren, P. Sparen (2007), в котором изучалась заболеваемость раком влагалища, вульвы, AP и раком прямой кишки у женщин с CIN 3 в анамнезе по сравнению с женщинами без наличия CIN. У женщин с CIN 3 в анамнезе выявлен высокий риск развития рака влагалища, вульвы и ануса, не выявлено повышенного риска рака прямой кишки и связи с курением или социально-экономическим статусом пациенток [33].

Основным методом профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и, в первую очередь, цервикальных и анальных неоплазий, РШМ, а также AP является вакцинация против ВПЧ, благодаря которой открылись новые горизонты в борьбе с онкозаболеваниями. Генотип-специфический тропизм ВПЧ и разнообразные патологии, ассоциированные с ним, позволяют полагать, что различные типы ВПЧ стали адаптироваться именно к определенным

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®

Каждый на счету



Девочки и женщины 9–45 лет

Мальчики и мужчины 9–26 лет

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Гардасил®

регистрационный номер ЛП-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18). Непатогенный Репрорепродуктивный (Турес 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины; нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительными противопоказаниями к внутримышечному введению вакцины; острое тяжелое лихорадочное заболевание.

Особые указания: как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины и средств неотложной и противошоковой терапии. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессивной терапии (системные кортикостероиды, цитостатические препараты, антиметаболиты, анкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровоизлияние.

Побочное действие: наиболее частые нежелательные явления: боль в конечностях, лихорадка, покраснение, боль и припухлость, зуд, головная боль, нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: фарингит, лимфаденопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, головные боли, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактические реакции, бронхоспазм и крапивницу.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарль Доминик Б.В. Нидерланды

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1199060-0010 (04.2017)



ГАРДАСИЛ®
[Квадριвалентная Рекомбинантная
Вакцина Против Вируса Папилломы
Человека (6,11,16,18 типов)]

* ВПЧ – вирус папилломы человека

эпителиальным нишам. ВПЧ ВР способны управлять клеточным циклом и клеточной пролиферацией эпителия. Неопластические процессы и рак, ассоциированные с ВПЧ ВР, возникают в первую очередь в зоне трансформации шейки матки и анальной области – в местах, где экспрессия вирусных генов плохо контролируется [48]. Вакцинация способствует формированию антител к специфическим L1 белкам ВПЧ. Нейтрализующие антитела защищают от ВПЧ двумя путями: блокируют связывание ВПЧ с клеточными рецепторами и внедрение вируса в базальный слой плоского эпителия (шейки матки, анальной области, влагалища, вульвы, уретры, пениса) [38, 39].

В России зарегистрирована и применяется с 2007 г. четырехвалентная вакцина против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Согласно инструкции вакцина защищает от: РШМ, рака вульвы, рака влагалища, АР, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ*. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого наибольшая ее эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни [49]. Так, по данным клинических исследований, эффективность четырехвалентной вакцины против ВПЧ у женщин в возрасте 16–26 лет в отношении профилактики РШМ, CIN, VIN, VaIN и аногенитальных поражений составила от 98% до 100%. У женщин 24–45 лет профилактика CIN различной степени тяжести и аногенитальных поражений, вызванных вакцинными штаммами, составила 88,7%.

Было проведено 10 популяционных исследований по оценке эффективности четырехвалентной вакцины в профилактике аногенитальных поражений в 8 странах (Новая Зеландия, США, Канада, Швеция, Австрия, Дания, Англия и Германия) [50]. Охват вакцинацией был от 15 до 84% в группе самых молодых пациенток (11–12 лет). Вакцинация проводилась в рамках школьных, социально ориентированных программ, а также в медицинских клиниках или у семейных врачей. Несмотря на различия в программах введения вакцины, все исследования продемонстрировали снижение числа случаев аногенитальных кондилом среди девушек. В странах, где проводится вакцинация девушек в возрасте 15–19 лет, было показано также существенное уменьшение аногенитальных кондилом (31%) (RR 0,69 [95% CI 0,60–0,79]). Анализ полученных результатов показал, что в исследованиях с высоким охватом вакцинацией снижение количества случаев было значительнее (61%), чем в исследованиях с низким охватом (уменьшение всего на 14%). В исследованиях с охватом вакцинацией менее 50% эффективность вакцины была незначительной среди женщин 20–39 лет, мальчиков и мужчин 20–39 лет, высокая эффективность вакцины отмечалась только в группе девушек 15–19 лет, наибольший эффект появлялся через 3 года после вакцинации [48]. В иссле-

дованиях M. Lehtinen et al. проведен расчет эффективности вакцинации в профилактике интраэпителиальной цервикальной неоплазии тяжелой степени и инвазивного рака на основании анализа рандомизированных когорт женщин, вакцинированных (2401 девушка 16–17 лет) и невакцинированных (15 627 девушек 18–19 лет) от ВПЧ 16/18, участвовавших в исследованиях PATRICIA (NCT00122681) и HPV-012 (NCT00169494) соответственно. За период наблюдения от 4,5 до 10 лет в когорте невакцинированных женщин выявлены 75 случаев CIN 3 и 4 случая инвазивного РШМ, в когорте вакцинированных от ВПЧ 16/18 – только 4 случая CIN 3. ВПЧ типирование было проведено в 87% случаев. ВПЧ 16 типа был обнаружен у 26 из 50 невакцинированных пациенток с CIN 3 и у 3 вакцинированных женщин с CIN 3 (до проведения вакцинации у них был обнаружен ВПЧ 16 типа). Эффективность вакцины среди пациенток с CIN 3 составила 66% (95% CI 8, 88). Таким образом, результаты исследования показали, что через 10 лет после вакцинации от ВПЧ 16/18 наблюдается продолжительная защита от CIN 3, независимо от типа ВПЧ. Эффективность вакцины не наблюдалась у пациенток, инфицированных ВПЧ 16 типа до вакцинации [51].

Таким образом, популяционные исследования программ вакцинации показали высокую эффективность четырехвалентной вакцины от ВПЧ как среди женщин, так и среди мужчин. Наиболее значимое снижение наблюдалось в странах с ранней вакцинацией и высоким охватом девушек в возрасте 12–15 лет (Австрия, Канада, Дания и Новая Зеландия), часто в этих странах использовалась школьная программа вакцинации. У юношей и мужчин вакцинация предотвращала развитие аногенитальных бородавок, перианальную неоплазию в 90,6% случаев, а AIN – в 77,5% случаев. По результатам одномоментного исследования продемонстрировано снижение распространенности типов ВПЧ, входящих в состав четырехвалентной вакцины на 92% в когорте женщин 18–35 лет. Также было продемонстрировано, что по мере увеличения доли вакцинированных (как мужского, так и женского пола) передача вакцинных типов ВПЧ в популяции может быть снижена. Математическое моделирование показало, что элиминация ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов возможна при 80% охвате вакцинацией девочек и мальчиков и при условии сохранения высокой эффективности вакцинации на протяжении длительного времени [52].

Таким образом, доказана и хорошо изучена связь ВПЧ ВР с РШМ и АР. В России в настоящее время доступна четырехвалентная вакцина против ВПЧ. И хотя исходно она была создана и применялась для защиты от поражений шейки матки, вызванных ВПЧ, однако в настоящее время ее следует рассматривать как эффективную и в отношении профилактики других видов предрака и рака аногенитальной области, ассоциированных с ВПЧ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1): 177-185.
- Bosh FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 796-802.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 87: 796-802.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048.
- Bosh FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 244-265.
- Shiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Vaccine*, 2008, 26(suppl 10): K1-16.
- <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- <http://www.cancer.org/cancer/analcaner/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>.
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*, 2004, 101(2): 281-288.
- Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013.
- Munoz N, Bosh FX, Shah V et al. The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (WHO), 1992. IARC Scientific Publications No. 119.
- Peng HQ, Liu SL, Mann V et al. HPV types 16 and 33, Herpes Simplex Type 2, and other risk factors in cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer*, 1991, 47: 711-716.
- Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF et al. Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res*, 1990, 50: 3657-3662.
- Cuzick J, Terry G, Ho L et al. Type specific HPV DNA as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 1994, 69: 167-171.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. Cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 associated with cervical papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 1992, 327: 127-178.
- Nobbenhuis M, Walboomers JM, Helmerhorst TL, Rozendaal L. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequents for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*, 1999, 354: 20.
- Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*, 2009, 12(5-6): 281-290.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004, 111: 278-285.
- Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology*, 2003, 207: 251-254.
- Herfs M, Vargas SO, Yamamoto Y, Howitt BE, Nucci MR, Hornick JL, McKeon FD, Xian W, Crum CP. A novel blueprint for "top down" differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. *J Pathol*, 2013, 229: 460-468.
- Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, Munger K, Feldman S, McKeon FD, Xian W et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109: 10516-10521.
- Schmitt A, Rochat A, Zeltner R, Borenstein L, Barrandon Y, Wettstein FO, Iftner T. The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. *J. Virol.*, 1996, 70: 1912-1922.
- Martens JE, Smedts FM, Ploeger D, Helmerhorst TJ, Ramaekers FC, Arends JW, Hopman AH. Distribution pattern and marker profile show two subpopulations of reserve cells in the endocervical canal. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2009, 28: 381-388.
- Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol*, 2011, 122: 505-508.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 3): 42-51.
- Calore E, Giaccio C, Nadal S. Prevalence of anal cytologic abnormalities in women with positive cervical cytology. *Diagn Cytopathol*, 2011, 39: 323-327.
- Jiménez W, Paszat L, Kupets R, Wilton A, Tinmouth J. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol*, 2009, 114: 395-398.
- Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 578-582.
- Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis*, 2004, 190: 2070.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 487-500.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin Med*, 1997, 73: 174.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*, 1998, 177: 361.
- Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 311-316.
- Saleem AM, Paulus JK, Sharpter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risks of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasms. *Obstet Gynecol*, 2011, 117: 643-649.
- Darragh TM, Birdsong GG, Luff RD, Davey DD. Anal-rectal cytology. In: Solomon D, Nayar R, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes (2nd ed.). New York, NY: Springer, 2004: 169-175.
- Darragh TM. Anal cytology. In: Wilbur DC, Henry MR, eds. College of American Pathologists Practical Guide to Gynecologic Cytopathology: Morphology, Management and Molecular Methods. Northfield, IL: CAP Press, 2008: 177-181.
- Davey E, Barratt A, Irwig et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 2006, 376: 122-132.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM et al. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2): 223-233.
- Salit LE, Lytwyn A, Rabound J et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*, 2010, 24(9): 1307-1313.
- Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathology*, 2010, 38(7): 538-546.
- Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(3): 578-578.
- Alemanly L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*, 2014, 136: 98-107.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a metaanalysis. *Int J Cancer*, 2009, 124: 1626-1636.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048-1056.
- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011, 128: 927-935.
- De Martel C, Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 607-615.
- Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю. Распространенность типов ВПЧ аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*, 2015, 12: 89-96.
- Nazarova NM, Burmenskaya OV, Sulamanidze LA, Prilepskaya VN, Pavlovich SV, Trofimov DYU. The prevalence of HPV types of the anogenital region in patients with HPV-associated cervical disease. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 12: 89-96.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci Lond*, 2006, 110: 525-541.
- Профилактика рака шейки матки. Под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. 2012./ Prophylaxis of cervical cancer. Edited by Sukhikh GT and Prilepskaya VN. 2012
- Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 15: 565-580.
- Lehtinen M et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*, 2017, 7: e015867. doi:10.1136/bmjopen-2017-015867.
- Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*, 2018 Feb 7. doi: 10.1093/infdis/jiy075.

А.З. ХАШУКОВА¹, д.м.н., профессор, **Т.Н. САВЧЕНКО**¹, д.м.н., профессор, **М.И. АГАЕВА**¹, **З.А. АГАЕВА**³, к.м.н., **Г.О. АНДРЕАСЯН**², к.м.н., **Т.В. НЕТУДЫХАТКО**², **Л.Х. ХЕЙДАР**¹, к.м.н.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ОСП РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр»

³ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Дефицит витамина D является настоящей пандемией в современном мире [1]. В свете достижений последних лет доказана роль витамина D в регуляции репродуктивной функции. Являясь стероидным гормоном, данный витамин необходим для обеспечения широкого спектра физиологических процессов. Недостаточность витамина D, определяемая уровнем $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ нг/мл, распространена глобально, при этом частота регистрации данного состояния среди населения России – свыше 90% [2]. Основную группу риска по развитию дефицита витамина D составляют лица старческого возраста, а также беременные (в особенности при наличии нарушений жирового обмена, гестационного сахарного диабета и инфекционной патологии), которым не проводилась медикаментозная коррекция витаминного статуса.

Цель исследования: оценка эффективности колекальциферола в терапии витамин D-дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы исследования:** проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 31 пациентки в возрасте от 21 до 45 лет, госпитализированных в отделение гинекологии с различной патологией органов репродуктивной системы. Всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводилось определение концентрации витамина D, а также общего и ионизированного кальция в плазме крови. С целью коррекции дефицита и недостаточности витамина D в организме всем обследованным в дополнение к терапии основного заболевания назначена дотация витамина D путем приема препарата колекальциферола (витамина D₃).

Результаты исследования: у всех обследованных пациенток имело место снижение концентрации витамина D в плазме крови ниже нормативных показателей. Дефицит витамина D выявлен в 64,5% наблюдений. При этом отмечено достоверное увеличение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови на фоне терапии.

Ключевые слова: дефицит витамина D, колекальциферол.

A.Z. KHASHUKOVA¹, MD, Prof, T.N. SAVCHENKO¹, MD, Prof, M.I. AGAEVA¹, PhD in medicine, Z.A. AGAEVA³, G.O. ANDREASYAN², PhD in medicine, T.V. NETUDYKHATKO², L.H. HEYDAR, PhD in medicine

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

N.I. Pirogov RNIMU OSP National Gerontological Research Clinical Center

³ N.V. Sklifosofsky Research Institute for Emergency Care, Moscow Healthcare Department State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow

VITAMIN D DEFICIENCY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, OPTIONS FOR CORRECTION

Vitamin D deficiency is the pandemic for real in the modern world [1]. The role of vitamin D in the reproductive function regulation has been proven in light of the achievements over the past few years. Being a steroid hormone, this vitamin is essential for a wide range of normal physiologic functions. Vitamin D insufficiency as defined by serum $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ ng/ml is widespread globally, with the frequency of registration of this condition among the population of Russia over 90% [2]. The elderly and pregnant women (especially in the presence of fat metabolism disorders, gestational diabetes and infectious pathology), who did not undergo a vitamin correction medication, is the main risk group for vitamin D deficiency.

Objective of the study: Evaluate the efficacy of colcalciferol in vitamin D-deficient therapy in women of reproductive age.

Material and methods of the study: clinical and laboratory examination and treatment of 31 patients with various reproductive system pathologies, aged 21 to 45 years who were hospitalized to the Department of Gynaecology. In addition to the general clinical examination, all patients had their vitamin D, total and ionized calcium levels in blood plasma assessed. In order to correct the vitamin D deficiency and insufficiency, the vitamin D supplementation by colcalciferol (vitamin D₃) intake was prescribed to all examined patients in addition to the treatment of the underlying disease.

Results of the study: all examined patients showed the decreased vitamin D concentration in the blood plasma below the reference indices. The vitamin D deficiency was discovered in 64.5% cases. At the same time, a significant increase in the concentration of $25(\text{OH})\text{D}_3$ in blood plasma was noted against the background of therapy.

Keywords: vitamin D deficiency, colcalciferol.

Недостаточность витамина D является метаболической пандемией XXI в. Наиболее выражен дефицит витамина D в России, странах Южной Азии и Ближнего Востока, где средние уровни концентрации составляют 6–18 нг/мл [1]. Долгое время бытовало мнение, что недостаточность/дефицит витамина D имеют место и представляют наибольшую опасность у новорожденных и женщин в постменопаузе. Однако достижения фундаментальных наук и практической медицины доказали, что витамин-дефицитные состояния могут определяться у лиц различных возрастных категорий, а биологические эффекты витамина не ограничены регуляцией кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [2, 3].

Витамин D является жирорастворимым витамином и объединяет колекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂). Данные метаболиты являются неактивными формами витамина D, поступающими в организм алиментарным путем, которые после прохождения двух реакций гидроксилирования превращаются в активную форму D-гормона [4].

Причины развития недостаточности и дефицита витамина D многообразны и связаны с географическим расположением местности проживания, неадекватным питанием, нарушением абсорбции и деградации холе- и эргокальциферола в организме. Основную группу риска по развитию дефицита витамина D составляют дети до 5 лет, пожилые люди, женщины репродуктивного возраста, особенно в период беременности и лактации [5–7].

Наряду с влиянием на многие жизненно важные процессы в организме человека витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин. D-гормон способен воздействовать на репродуктивные органы как напрямую, так и посредством связывания со своим рецептором (VDR), наличие которого выявлено в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, а также в децидуальной оболочке и плаценте [7–9]. Непосредственное воздействие витамина D на органы и ткани-мишени связано с присутствием в них собственного фермента 1 α-гидроксилазы, обеспечивающего возможность образования активных форм витамина D и поддержание высокого уровня внутриклеточной концентрации D-гормона [6].

Значительным количеством авторитетных исследований продемонстрировано наличие ассоциаций низкого уровня витамина D с повышенным риском развития эндометриоза, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и миомы матки [7–9].

Большую опасность представляет дефицит витамина D во время беременности, способствуя развитию невынашивания беременности, гестационных осложнений, преждевременных родов, внутриутробной инфекции плода и новорожденного [10–12].

Развитие дефицита витамина D в период беременности обосновано повышением потребности организма

в микронутриентах. При этом следует отметить, что прием пренатальных витаминных комплексов и препаратов кальция является недостаточным для терапии и профилактики витамин D-дефицитных состояний, т. к. концентрация витамина D в большинстве поливитаминных препаратов намного меньше рекомендуемого минимального потребления, составляя в среднем 300 МЕ [12–14].

С учетом широкой распространенности и тяжести последствий дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста все большую актуальность приобретает коррекция уровня витамина D с помощью медикаментозных препаратов. Согласно рекомендациям международных экспертов, для профилактики и лечения дефицита витамина D в основном применяются препараты колекальциферола

Согласно рекомендациям Института медицины США, суточная потребность в витамине D у лиц от 18 до 50 лет составляет 600–800 МЕ, в период беременности и лактации потребность в витамине D возрастает, составляя 800–1200 МЕ [11].

В инструкциях к имеющимся в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ препаратам витамина D₃ указаны ограничения по применению витамина D во время беременности в дозах более 600–1000 МЕ/сут ввиду возможной тератогенности [12, 13]. Эти ограничения нельзя считать обоснованными, поскольку ни одного случая тератогенного воздействия препаратов витамина D у человека не зарегистрировано. Несмотря на то, что витамин D проникает через плаценту, концентрации его у плода всегда существенно ниже, чем в крови матери [13]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать не менее 800–1200 МЕ витамина D в сутки (уровень доказательности B I) [6].

С учетом широкой распространенности и тяжести последствий дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста все большую актуальность приобретает коррекция уровня витамина D с помощью медикаментозных препаратов. Согласно рекомендациям международных экспертов, для профилактики и лечения дефицита витамина D в основном применяются препараты колекальциферола [11, 13]. Подбор оптимальной дозы витамина D проводится в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D в плазме крови, измерение которой является обязательным компонентом подбора начальной дозы и исследования достаточности компенсации дефицита на фоне терапии.

Высокая актуальность и значимость витамин D-дефицитных состояний обуславливают широкий спектр препаратов холе- и эргокальциферола, представленный на фармацевтическом рынке нашей страны.

Цель исследования: оценка эффективности колекальциферола в терапии витамин D-дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены клинико-лабораторное обследование и лечение 31 пациентки в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $28,5 \pm 5,5$ года), госпитализированных в отделение гинекологии с различной патологией органов репродуктивной системы. Критериями включения являлись: уровни концентрации витамина D в плазме крови менее 30 нг/мл, возможность объяснить пациентке значимость проводимой терапии, согласие пациенток на проведение лечебно-диагностических мероприятий, направленных как на терапию основного заболевания, так и на коррекцию статуса витамина D. Критериями исключения из исследовательской когорты определены: беременность I, II триместров гестации, значения концентрации витамина D в плазме крови более 30 нг/мл, наличие калькулезного холецистита, патологии почек, саркоидоза, неопластических процессов, прием сердечных гликозидов и диуретиков.

Изучение клинических эффектов колекальциферола позволяет сделать вывод, что препарат характеризуется хорошей переносимостью, – в 93,5% наблюдений не выявлено побочных эффектов коррекции статуса витамина D

Всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводились определение концентрации витамина D путем обнаружения его метаболита – $25(\text{OH})\text{D}_3$ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и изучение уровня общего и ионизированного кальция при биохимическом анализе крови на аппарате ABL-505 фирмы Radiometr (Дания). С целью коррекции уровня витамина D в организме всем обследованным в дополнение к терапии основного заболевания назначена дотация витамина D путем приема колекальциферола ежедневно в дозе 500 МЕ. Исследование статуса витамина D, уровней концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови проводилось трехкратно (до начала терапии, спустя 14 и 30 дней от начала терапии колекальциферолом).

Таблица 1. Критерии обеспеченности витамином D по содержанию в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ [6]

Критерии обеспеченности витамином D	Концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$
Норма	>30 нг/мл
Недостаточность	$20-30$ нг/мл
Дефицит	<20 нг/мл
Выраженный дефицит	<10 нг/мл

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 с вычислением средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей. Статистическую достоверность рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 -теста. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке обеспеченности витамином D обследованных женщин выявлено, что у 17 (54,8%) пациенток концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови составила $16,7 \pm 2,1$ нг/мл, что соответствует дефициту витамина D. У 14 (45,2%) пациенток уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови составил $28,5 \pm 1,7$ нг/мл, что характерно для недостаточности витамина D. Оценка обеспеченности витамином D обследованных женщин проводилась на основании клинических рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией эндокринологов по международным данным (табл. 1). Среди обследованных пациенток не выявлено нормативных значений концентрации витамина D в плазме крови [6].

Рисунок 1. Структура гинекологической нозологии обследованных пациенток с недостаточностью и дефицитом витамина D

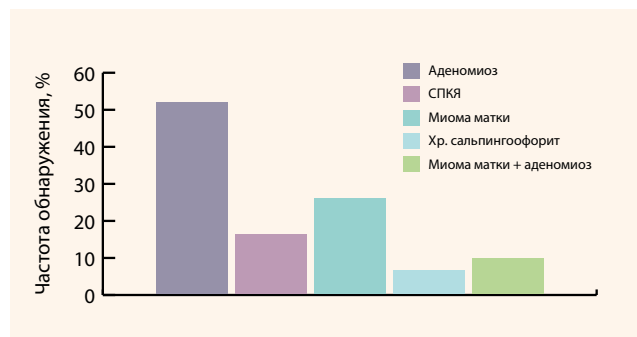


Рисунок 2. Значения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме крови через 14 дней от начала приема колекальциферола

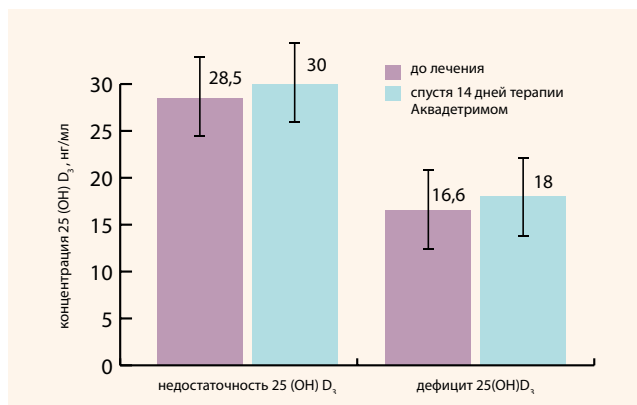
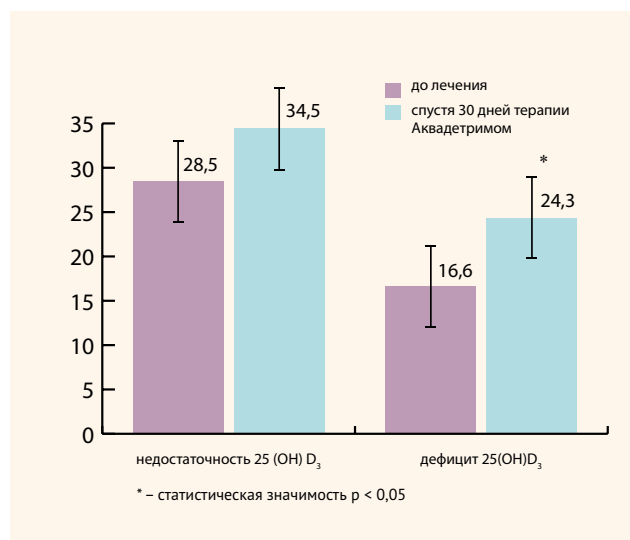


Рисунок 3. Значения концентрации 25(OH)D₃ в плазме крови спустя 30 дней приема колекальциферола



Анализ гинекологических заболеваний среди обследованных пациенток демонстрирует высокую частоту аденомиоза и миомы матки. Так, у 16 (51,6%) пациенток диагностирован аденомиоз, миома матки имела место в 25,8% наблюдений (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее низкие значения концентрации 25(OH)D₃ в плазме крови определялись у пациенток с СПКЯ и сочетанием миомы матки и аденомиоза, достигая $10,5 \pm 2,7$ и $13,1 \pm 3,1$ нг/мл соответственно. Ряд авторов выявили наличие ассоциаций между низким уровнем 25(OH)D₃ в плазме крови и частотой развития эндометриоза и СПКЯ, что можно объяснить способностью витамина D увеличивать чувствительность тканей к инсулину, препятствуя развитию инсулинорезистентности, а также иммуномодулирующими свойствами D-гормона [9, 10].

Анализ концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови показал, что у всех обследованных пациенток данные показатели достигали референсных значений, составляя $2,35 \pm 1,1$ и $1,15 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно.

За 2 нед. комплексной терапии состояние пациенток значительно улучшилось: снизились частота и выраженность болевого синдрома органов малого таза, наблюдаемого как в период менструации, так и в межменструальный период, а также в 48,3% наблюдений отмечены повышение работоспособности и снижение утомляемости у обследованных.

Анализ динамики уровня 25(OH)D₃ через 14 дней от начала приема колекальциферола позволил выявить увеличение концентрации витамина D в плазме крови у пациенток с дефицитом и недостаточностью данного витамина – она достигла $18,3 \pm 2,3$ и $30 \pm 1,3$ нг/мл в указанной последовательности, однако в сравнении с исходными данными изменения концентрации витамина D не имели статистически достоверных различий (рис. 2). Однако в сравнении с исходными данными изменения

концентрации витамина D не имели статистически достоверных различий (рис. 2).

Изучение клинических эффектов колекальциферола позволяет сделать вывод, что препарат характеризуется хорошей переносимостью, – в 93,5% наблюдений не выявлено побочных эффектов коррекции статуса витамина D, однако у 2 (6,5%) пациенток на 17-й день приема колекальциферола отмечено наличие кожных высыпаний в виде мелкоточечной сыпи, локализованной на сгибательной поверхности предплечий. Данным пациенткам отменен прием колекальциферола, рекомендованы десенсибилизирующая терапия и консультация дерматолога. При повторном осмотре спустя 7 дней наличие кожной сыпи и/или других побочных реакций не выявлено. Вследствие гиперчувствительности к компонентам препарата пациентки исключены из группы наблюдения. В остальных случаях побочных эффектов терапии не отмечено.

Исследование показателей кальциевого обмена спустя 14 дней от начала терапии не выявило существенных различий в сравнении с исходными данными. Так, уровень общего и ионизированного кальция через 14 дней приема колекальциферола составил $2,39 \pm 0,8$ и $1,17 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно.

При контрольном изучении концентрации витамина D в плазме крови спустя 30 дней приема колекальциферола отмечено достоверное увеличение уровня 25(OH)D₃ в сравнении с исходными показателями (рис. 3): $24,3 \pm 2,1$ нг/мл у пациенток с дефицитом витамина D и $34,5 \pm 3,1$ нг/мл у пациенток с недостаточностью витамина D ($p < 0,05$). Анализ концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови не выявил существенных различий при трехкратном исследовании, что может быть связано с тем, что исследуемые показатели у всех пациенток находились в пределах нормативных концентраций.

За время наблюдения 58,0% респонденток отметили субъективное улучшение самочувствия, повышение работоспособности и снижение утомляемости. Препарат характеризовался хорошей переносимостью, однако в 6,5% наблюдений имело место развитие аллергической реакции в виде кожной сыпи, что является проявлением индивидуальной гиперчувствительности организма к компонентам лекарственного средства. Других случаев побочных реакций приема колекальциферола не зарегистрировано.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что колекальциферол обладает высокой эффективностью при проведении терапии и профилактики витамин D-дефицитных состояний. Также следует отметить, что его прием в терапевтических дозировках не вызывает гиперкальциемии, что позволяет рекомендовать использование колекальциферола для коррекции статуса витамина D, в т. ч. и у женщин репродуктивного возраста.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, Gerber B, l'Allemand D, Laimbacher J, Bachmann M, Rizzoli R. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>.
2. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д., Михеева Е.П., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., Белецкая И.С., Омелчук Н.В., Фулонова Л.С., Шляхто Е.В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 3: 3-7. / Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD, Mikheeva EP, Globa P.Yu, Andreeva AT, Beletskaia IS, Omelchuk NV, Fulonova LS, Shlyakhto EV. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of Russia among St. Petersburg and Petrozavodsk residents. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2013, 3: 3-7.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
4. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinol*, 2000, 141: 1317-1324.
5. Castro LC. The vitamin D endocrine system. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(8): 566-575.
6. Дедов И.И., Ильниченко И.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с. / Dedov II, Il'nicenko IA. Clinical guidelines on vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. M., 2015. 75 p.
7. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998, 78: 1193-1231.
8. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *PNAS*, 1997, 94: 7879-7884.
9. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 575-582.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 2008, 29: 720-726.
11. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
12. Blomberg JM, Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*, 2012, 77(10): 903-909.
13. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2: 76-89.
14. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*, 2012, 2: 33-42. / Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2012, 2: 33-42.


www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

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

ДИСМЕННОРЕЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В статье представлены аспекты патогенеза дисменореи, основанные на роли гиперпродукции простагландинов в развитии заболевания. Наличие выраженного болевого синдрома при дисменорее, приводящее к временному снижению трудоспособности, способствует не только значительному снижению качества жизни пациенток, но и экономическим затратам. В связи с этим решение проблемы терапии дисменореи приобретает не только медицинское, но и социальное значение. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид) в качестве патогенетически обоснованной терапии дисменореи доказывает их эффективность и является оправданным вариантом терапии.

Ключевые слова: дисменорея, болевой синдром, НПВП, нимесулид, Нимесил, простагландины, тазовые боли.

N.A. BURALKINA, MD, A.S. KATKOVA, I.A. KISELEVA, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

DYSMENORRHEA: PATHOGENETIC VALIDATION OF PHARMACOTHERAPY

The article presents the pathogenesis aspects of dysmenorrhea based on the role of prostaglandin hyperproduction in the development of the disease. The presence of severe painful cramps in dysmenorrhea resulting in a temporary decline in labour productivity contributes to not only on a significant decrease in the patients' quality of life, but also to economic costs. In this regard, seeking a solution to the dysmenorrhea therapy problem acquires not only medical, but also social significance. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nimesulide) as a pathogenetically validated therapy for dysmenorrhea proves their efficiency and is a feasible option for therapy.

Keywords: dysmenorrhea, pain syndrome, NSAIDs, nimesulide, Nimesil, prostaglandins, pelvic pain.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисменорея представляет собой нарушение менструального цикла, проявляющееся болезненными менструациями. При этом, как правило, боль носит схваткообразный характер, может быть ноющей, распирающей, иррадиировать во внутреннюю поверхность бедра, прямую кишку и спину. Болевой синдром значительно снижает качество жизни женщин, приводит к временному снижению трудоспособности, экономическим потерям. Наличие болевого синдрома сопровождается вегетативными (боли в сердце, сердцебиение, головная боль, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея) и эмоционально-психическими симптомами (депрессивное состояние, раздражительность, сонливость, бессонница и др.). Дисменорею подразделяют на первичную и вторичную. При первичной дисменорее у женщин отсутствуют патологические изменения половых органов [1]. При вторичной дисменорее наличие болезненных менструаций обусловлено наличием эндометриоза, миомы матки, опухолей яичников, пороков развития половых органов, опущением внутренних половых органов, воспалительных заболеваний половых органов, спаечным процессом в малом тазу. Если в основе первичной дисменореи лежат биохимические нарушения, то при вторичной дисменорее имеют место морфологические изменения.

Согласно МКБ-10, дисменорея имеет следующие коды:

- N 94.4 первичная дисменорея;
- N 94.5 вторичная дисменорея;
- N 94.6 неуточненная дисменорея.

Частота встречаемости дисменореи колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 92% [2, 3]. В России первичная дисменорея встречается в 43–90% случаев в возрасте от 10 до 20 лет, повышаясь с увеличением гинекологического возраста [4]. В США первичной дисменореей страдают 50% женщин детородного возраста, что обуславливает потерю 600 млн рабочих часов ежегодно. В связи с этим решение проблемы дисменореи приобретает и социальную значимость.

Существует множество теорий происхождения этого заболевания, однако ни одна из патогенетических теорий не способна полностью объяснить все многообразие его проявлений и особенностей [5, 6]. В основе патогенеза боли при первичной дисменорее лежит гиперпродукция простагландинов (ПГ).

ПГ, гормоны с широким спектром физиологического действия, впервые обнаружены в 1936 г. в семенной жидкости человека шведским ученым У. Эйлером и первоначально считались секретом предстательной железы. Поэтому термин «простагландин» происходит от латинского названия предстательной железы (*glandula prostatica*). Известно около 20 природных ПГ, они являются аутокринными и паракринными липидными медиаторами, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. В малых концентрациях (около 1 мкг/г) присутствуют почти во всех органах, тканях и биологических жидкостях высших животных. Важнейший из физиологических эффектов, вызываемых ПГ, – способность вызывать сокращение гладких мышц, в особенности мышц матки и фаллопиевых

труб. В момент родов, а также при менструации содержание ПГ в тканях матки значительно повышается.

ПГ синтезируются из незаменимых жирных кислот. По особенностям химического строения их делят на 4 группы: А, В, Е и F, из которых биологически наиболее важны Е и F (рис. 1). Биосинтез ПГ осуществляется в клетках различных тканей в два этапа: окисление под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и конечной простагландинсинтазы. Существует два типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Считается, что ЦОГ-1 определяет базальный уровень ПГ, а ЦОГ-2 запускает синтез ПГ при стимуляции (например, при воспалении). Обнаружено несколько простагландин Е-синтаз (рис. 2). ПГ Е2 (ПГЕ2) образуется ПГ Е-синтазой из ПГ Н2 (ПГН2) (рис. 1). Считается, что митохондриальная ПГ Е-синтаза-1 является ключевой формой фермента, синтезирующего ПГЕ2. Также обнаружен белок – переносчик ПГ (PGT, SLCO2A1), который опосредует клеточный захват ПГ.

Рисунок 1. Простагландин Е₁

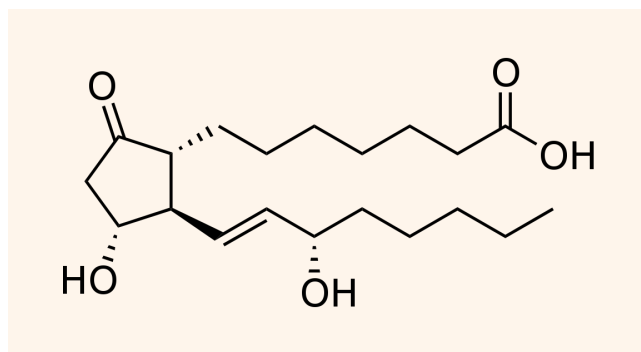


Рисунок 2. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2



Разнообразие функций ПГ и отсутствие в организме специального органа биосинтеза позволяют относить их к «местным», или клеточным, гормонам. Они способны влиять на активность фермента аденилциклазы, регулирующего содержание в клетке циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Поскольку гормональная регуляция осуществляется с участием цАМФ, один из возможных механизмов действия ПГ заключается в корректровке (усилении или ослаблении) действия гормонов

путем влияния на биосинтез цАМФ. ПГ не являются медиаторами боли. Однако они повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенсibiliзируют их) к медиаторам боли, которыми являются гистамин и брадикинин [7].

При дисменорее болезненные сокращения матки обусловлены интенсивной сократительной активностью миометрия, приводя к гипоксии и вызывая повышенный синтез ПГ, особенно ПГ F2a и ПГ Е2. Во время лютеиновой фазы менструального цикла миометрий выделяет ПГ, являющиеся мощными стимуляторами его сократительной функции. Самостоятельно ПГ не способны вызывать болевой импульс. Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ионами Ca^{2+} и K^+ , в норме находящимися внутри клетки. Отторжение ткани во время менструации ведет к нарушению проницаемости клеток, и биологически активные вещества выходят во внеклеточное пространство. Их накопление приводит к раздражению нервных окончаний и, как следствие, возникновению боли.

Кроме того, длительный хронический стресс играет важную роль в развитии первичной дисменореи [8, 9]. Глюкокортикоиды вызывают активацию перекисного окисления липидов и выход лизосомальных ферментов, в т. ч. фосфолипазы А2, и возрастает продукция ПГ. Кроме того, стрессорное воздействие повышает еще и продукцию кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, причем при усилении стрессора соотношение двух пептидов меняется в сторону вазопрессина [10]. Важным патогенетическим звеном при стрессе являются повышенная тревожность, длительная депрессия, связанные со снижением уровня ГАМК, который является важнейшим тормозным нейромедиатором центральной нервной системы человека. Это может явиться причиной нарушения деятельности импульсного генератора секреции гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса (и, как следствие, нарушения циклической секреции тропных гормонов (ЛГ и ФСГ)). Кроме того, ГАМК ингибирует продукцию вазопрессина, и уменьшение ингибирующего влияния ГАМК приводит к увеличению продукции вазопрессина и развитию симптомов, описанных выше [11].

Необходимо проведение у пациенток с дисменореей точной диагностики вызвавших ее причин, что сможет сформировать правильную тактику лечения и способствовать устранению болевого синдрома. Лечение вторичной дисменореи, как правило, включает и хирургическое, и консервативное лечение, в то время как основным методом лечения первичной дисменореи является фармакотерапия. Тактика ведения пациенток с первичной дисменореей определяется с учетом клинко-патогенетических механизмов, степени тяжести дисменореи, лабораторно-инструментальных данных. Степень тяжести дисменореи оценивают по системе оценки Э. Делигеорглу и Д.И. Арвантиносу (1996) (табл. 1).

Правильную тактику ведения пациенток с дисменореей определяет дифференциальная диагностика между

Таблица 1. Критерии тяжести дисменореи

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0 степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижена	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
I степень – слабовыраженные боли во время менструации, очень редко приводящие к снижению активности девушки	Снижена редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
II степень – повседневная активность снижена, редко отмечается пропуск занятий в школе благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно снижена	Единичные	Прием анальгетиков необходим и дает хороший эффект
III степень – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т. д.)	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

первичной и вторичной аменореей. Среди исследований следует отметить пробу с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Исследования Е.В. Уваровой и соавт. показали достоинства пробы с нимесулидом [12]. Схема проведения пробы следующая: пациентке предлагается самостоятельно оценить выраженность болевых ощущений по 4-балльной системе на фоне 5-дневного приема НПВП. Наряду с последовательным заполнением болевой шкалы пациенткам предлагается одновременно фиксировать переносимость препарата и особенности вегетоневротических и психоэмоциональных проявлений дисменореи посредством заполнения «вегетативного календаря». Проведение этой пробы дает возможность выбрать наиболее оптимальное обследование и лечение больных с дисменореей.

Для пациенток с легкой и средней степенью тяжести дисменореи, нормальным соотношением эстрадиола и прогестерона (либо с изолированной недостаточностью прогестерона) препаратами выбора являются НПВП. Они, блокируя ЦОГ, снижают выработку ПГ, препятствуют развитию воспалительного процесса либо способствуют снижению интенсивности болевых ощущений [13]. НПВП считаются патогенетически оправданным вариантом терапии у девушек с легкой формой первичной дисменореи, при преобладании смешанного и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. НПВП действуют на основной механизм возникновения боли [14]. Первичная дисменорея эффективно устраняется ингибиторами синтеза ПГ в 70–80% случаев и еще в 10% случаев – пероральными контрацептивными препаратами. Периферический механизм действия НПВП обеспечивается подавлением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты, конечными продуктами которого являются ПГ. Центральный механизм действия заключается в угнетении таламического ответа на болевые стимулы путем блокады роста концентрации

ПГ в спинномозговой жидкости. Эффективность НПВП обусловлена их способностью снижать сократительную активность и спазм миометрия и его сосудов, а также гипоксию и уменьшать раздражение чувствительных нервных окончаний. Целесообразность применения НПВП в течение первых 48–72 ч после начала менструации обусловлена тем фактом, что, согласно ряду исследований, ПГ выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Одним из препаратов группы НПВП, зарекомендовавшим себя с лучшей стороны, является нимесулид (Нимесил). Механизм действия нимесулида связан с преимущественным ингибированием образования ЦОГ-2 и других воспалительных медиаторов, продуцирование которых контролируется стимуляцией цАМФ. Таким образом, нимесулид является многофакторным препаратом для борьбы с воспалением и болью. Пероральный прием 200 мг нимесулида при наличии симптомов дисменореи в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании способствовал уменьшению уровня ПГ F2a в менструальной крови с 382 до 94 мкг/л, а также подтверждал эффективность нимесулида в отношении устранения симптомов боли у пациенток с дисменореей. Нимесулид отличается относительно низким уровнем проявления побочных эффектов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с таковым при приеме других НПВП. Данный факт обусловлен его низкой склонностью к ингибированию физиологически значимой ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ. Кроме того, нимесулид обладает антигистаминными и антиоксидантными свойствами, способствуя ингибированию гистамина тучных клеток и секреции кислоты в желудке. НПВП способствуют подавлению синтеза ПГ, факторов роста, ангиогенеза, других факторов инвазии и могут быть эффективны при лечении не только первичной дисменореи, но и боли, ассоциированной с эндометриозом.

Клинический пример. Больная Б., 15 лет, пришла на поликлинический прием в ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» с жалобами на боли внизу живота во время менструации. При сборе анамнеза: менархе в 15 лет, менструации регулярные, через 26 дней, продолжительность – 5–6 дней. За 2 дня до менструации – умеренные боли внизу живота, усиливающиеся в 1–2-й день менструации. В первые дни менструации также отмечаются похолодание конечностей, тошнота. Пациентка отмечала отсутствие положительного эффекта на фоне приема спазмолитиков и анальгетиков. При гинекологическом осмотре особенностей не обнаружено. Уровень гормонального профиля – в референсных пределах. УЗИ органов малого таза от 06.02.2018 г.: матка расположена срединно, положение anteflexio. Тело матки размерами 58 x 35 x 61 мм, шейка матки размерами 33 x 25 мм. Шеечно-маточный угол выражен. Эхоструктура миоме-

трия не изменена. Эндометрий – 3,8 мм, однородный. Левые и правые придатки – без патологических образований. Свободной жидкости в полости матки не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено.

Пациентке установлен диагноз: первичная дисменорея.

Рекомендовано лечение: прием нимесулида (Нимесил) по схеме: в 1-й день цикла – 2 пакетика (200 мг) в день, не дожидаясь максимальной степени выраженности болей, в последующие циклы – 1 пакетик (100 мг) в день в первые дни менструации. По истечении 3 циклов после приема препарата пациентка жалоб не предъявляла.

Таким образом, применение НПВП (нимесулид) является патогенетически обоснованной и эффективной фармакотерапией у пациенток с дисменореей.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Дисменорея. *Гинекология*, 2000, 2(1): 34–39. / Prilepskaya VN. Dysmenorrhea. *Ginekologiya*, 2000, 2 (1): 34–39.
2. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины. *Consilium medicum*, 2014, 16(6): 83–87. / Mezhevitinova EA, Abakarova PR, Mheryan AN. Dysmenorrhea from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium medicum*, 2014, 16 (6): 83–87.
3. Mrugacz G, Grygoruk C, Sieczyński P et al. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med. Wieku Rozwoj*, 2013, 17(1): 85–99.
4. Джобаева Э.М., Мандрыкина Ж.А. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология*, 2012, 4(1). / Jobeeva EM, Mandrykina JA. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 4 (1).
5. Серов В.Н., Уварова Е.А., Гайнова И.Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи. *Фарматека*, 2004, 15(92): 18–24. / Serov VN, Uvarova EA, Gainova IG. Modern possibilities for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elimination and prevention of dysmenorrhea. *Farmateka*, 2004, 15 (92): 18–24.
6. Harada T. Dysmenorrhea and endometriosis in young women. *Yonago Acta Med*, 2013, 56(4): 81–84.
7. Марков Х.М. Простагландины. *Успехи физиологических наук*, 1970, 1(14): 98–125. / Markov KhM. Prostaglandins. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk*, 1970, 1 (14): 98–125.
8. Yui K, Imataka G, Nakamura H, Ohara N, Naito Y. Eicosanoids Derived From Arachidonic Acid and Their Family Prostaglandins and Cyclooxygenase in Psychiatric Disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015, Nov 1.
9. Xu K, Chen L, Fu L, Xu S, Fan H, Gao Q, Xu Y, Wang W. Stressful Parental-Bonding Exaggerates the Functional and Emotional Disturbances of Primary Dysmenorrhea. *Int J Behav Med*, 2016 Aug, 23(4): 458–463.
10. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, Haba R, Ago Y, Wang H et al. CRTH2, a prostaglandin D2 receptor, mediates depression-related behavior in mice. *Brain Res*, 2015, May 1, 284: 131–137.
11. Moldavan M, Cravetchi O, Williams M, Irwin RP, Aicher SA, Allen CN. Localization and expression of GABA transporters in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci*, 2015, Sep 22.
12. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х, 2004. / Kulakov VI, Uvarova EV. Standard principles of examination and treatment of children and adolescents with gynaecological diseases and disorders of sexual development. M: Triada-X, 2004.
13. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20(1).
14. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. *Репродукт. здоровье детей и подростков. Здоровье Детей и Подростков*, 2018, 1: 64–91. / Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding in puberty period. *Reprodukt. Zdorovye Detey i Podrostkov*, 2018, 1: 64–91.



✦ Гранулированная форма* - более быстрый результат^{1, **} ✦ Препарат для купирования боли внизу живота при дисменорее²

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177-182
2. Инструкция по применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь, по 1 пакетик (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней. Отпускается по рецепту. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нимесил® П N011439/01-070515. Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
RU_NIM-09-2017-v1-press. Одобрено 08.11.2017. Срок использования до 08.11.2019
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

КОНТРАЦЕПЦИЯ С ФОЛАТАМИ –

НОВЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ

В последнее время весьма актуальным является применение дроспиренон-содержащих микродозированных гормональных контрацептивов, имеющих в своем составе фолаты. Широкое применение этих контрацептивов связано не только с их высокой эффективностью и приемлемостью, но и с положительным влиянием на симптомы предменструального синдрома, что опосредовано путем влияния на ЦНС. Известно также, что дроспиренон-содержащие КОК приводят к снижению показателей экскреции кожного сала, что позволяет применить их в терапии акне. Метафолин в составе микродозированного гормонального контрацептива Джес® плюс в известной мере восполняет концентрацию фолатов, необходимую для предупреждения дефектов развития нервной трубки у плода в 27–30 дней беременности. Следовательно, применение дроспиренон-содержащих гормональных контрацептивов с фолатами обеспечивает не только контрацептивный, но и лечебный эффект при задержке жидкости в организме. Таким образом, препарат Джес® плюс показан для применения не только с контрацептивной, но и с лечебной целью, что обозначено в инструкции к его применению.

Ключевые слова: дроспиренон, Джес® плюс, фолаты, гормональная контрацепция, дефекты нервной трубки.

A.N. MGERYAN, PhD in medicine, V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

CONTRACEPTION WITH FOLATES: NEW ASPECTS OF THE PROBLEM

Recently, the use of drospirenone-containing microdosed hormonal contraceptives containing folates has come at an opportune time. The common use of these contraceptives is associated with not only high efficacy and acceptability, but also with a positive effect on the symptoms of premenstrual syndrome, which is mediated by impact on the central nervous system. Drospirenone-containing COCs are also known as products leading to a reduction in sebum excretion rates, which makes it possible to use them in acne therapy. Metafolin as part of microdosed hormonal contraceptive Yaz® plus compensates for the folate concentration required to prevent neural tube defects in the fetus in 27–30 days of pregnancy to some extent. Consequently, the use of drospirenone-containing hormonal contraceptives with folates provides not only a contraceptive, but also a therapeutic effect when fluid is retained in the body tissues. Thus, Yaz® plus product is indicated for use not only for contraceptive, but also for therapeutic purposes, as indicated in the patient information leaflet.

Keywords: drospirenone, Yaz® plus, folate, hormonal contraception, neural tube defects.



Фолиевая кислота – это водорастворимый витамин группы В, который играет важную роль в синтезе белка, обменных процессах организма, пролиферации клеток. По данным литературы, более 80 врожденных пороков развития (трисомия 13 и 18, а также аутосомные рецессивные синдромы, такие как Меккель – Грубера), в т. ч. дефекты нервной трубки (ДНТ) [1], связаны с низким уровнем фолиевой кислоты в организме. Ежегодно во всем мире выявляются 4 300 000 новых случаев ДНТ, в результате которых происходит 41 000 случаев летальных исходов в год [2].

ДНТ, к которым относятся анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, являются врожденными пороками развития, возникающими при структурном развитии нервной системы, которое завершается в течение 28 дней после зачатия. Анэнцефалия – порок развития нервной трубки, несовместимый с жизнью, чаще всего приводящий к мертворождению. Энцефалоцеле и расщепление позвоночника (*spina bifida*) могут быть причиной тяжелой неврологической патологии (паралич нижних конечностей, недержание мочи, судороги и частые инфекции центральной нервной системы (ЦНС)), а также привести к постнатальной гибели плода.

Согласно имеющимся данным, [3] ДНТ составляет 1/10 часть неонатальной смертности, 10% всей врожденной патологии и занимает третье место среди врожденных пороков развития, уступая врожденным порокам сердца и синдрому Дауна [4].

Одним из основных факторов риска возникновения ДНТ, кроме наследственной предрасположенности, является, в частности, дефицит фолиевой кислоты на момент зачатия [5]. Подтверждением данного факта являются многочисленные исследования, показывающие высокую частоту встречаемости ДНТ в тех странах, где чаще всего население придерживается диеты с низким содержанием фолатов [6, 7].

Также известно, что существует определенный полиморфизм генов, ответственных за обмен фолатов в организме, который обуславливает низкий уровень абсорбции фолиевой кислоты, что должно быть скомпенсировано назначением ее высоких доз. Одним из изученных является ген метил-тетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР) и растворенного вещества – носителя семьи 19 (транспортер фолатов), 1 (SLC19A1) ген [8]. Наличие генетических вариаций МТГФР и SLC19A1, а также диета с низким содержанием фолатов predispose к высокому риску развития ДНТ [9, 10].

Фолатами называют водорастворимый комплекс витаминов группы В, представляющий собой кофакторы в переносе одноуглеродных соединений в процессе цикла метилирования, ответственный за синтез ДНК, нейромедиаторов и экспрессию генов [11].

Известно также, что фолаты играют важную роль в синтезе белка, участвуют в обмене веществ, процессах размножения клеток и роста тканей [12].

Дефицит фолатов у взрослого человека может привести к развитию мегалобластной анемии, характеризующейся аномально большими эритроцитами в костном мозге и большим количеством эритроцитов в периферической крови.

Для синтеза метионина (аминокислота) необходимо метилирование гомоцистеина, которое происходит посредством 5-метилена-тетрагидрофолата (5-МТГФ). Фолаты метаболизируются до 5-МТГФ при прохождении через слизистую стенки кишки. При дефиците фолиевой кислоты гомоцистеин накапливается в сыворотке крови, что может привести к высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний [13], осложнениям во время беременности (преэклампсия) [14, 15], а также к нарушениям формирования нервной трубки у плода [16].

За последние десятилетия отмечается снижение частоты ДНТ у новорожденных, что, по мнению ученых, связано с обязательным проведением скрининга во II триместре беременности, прерыванием беременности по медицинским показаниям (в связи с установлением ДНТ) и, безусловно, в связи с назначением фолиевой кислоты всем беременным женщинам [17].

В 1983–1991 гг. учеными из британского Совета по медицинским исследованиям (MRC) было проведено многоцентровое многонациональное рандомизированное исследование, где впервые были показаны последствия дефицита фолиевой кислоты [18]. В исследование были включены 1817 женщин, в анамнезе которых было рождение детей с ДНТ и которые планировали повторную беременность. Все женщины были разделены на равнозначные группы.

Первой группе было назначено 4000 мкг фолиевой кислоты, второй группе – поливитамины, которые содержали 4000 мкг фолиевой кислоты, пациентки третьей группы не получали какую-либо терапию, четвертой группе были назначены витамины без фолиевой кислоты. Результаты исследования показали, что применение фолиевой кислоты снижает риск возникновения ДНТ у детей на 71%. Также было установлено, что подобной эффективности можно достичь в случае, когда фолиевая кислота назначается до оплодотворения и на протяжении первых 3-х мес. беременности.

В 1992 г. было проведено еще одно крупное исследование в Венгрии. В нем фолиевую кислоту назначали женщинам без отягощенного анамнеза (не было детей с ДНТ). Результаты данного исследования показали, что применение витаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, предотвращает развитие пороков развития у детей [19].

Недавний Кохрановский обзор, включающий в себя данные пяти исследований, был основан на обследо-

вании 6105 женщин: 1949 женщин, у которых есть в семье ребенок с ДНТ, и 4156 женщин без отягощенного анамнеза. Результаты анализа данного обзора показали высокую эффективность (до 72%) ежедневного применения фолиевой кислоты в дозах от 360 до 4000 мкг в день до 12 нед. беременности [20].

Анализируя данные всех исследований, Организация по управлению за качеством продуктов питания США (FDA) протестировала и рекомендовала применение комбинированных пероральных контрацептивов с содержанием фолатов. Такое решение было принято в связи с частым наступлением беременностей у женщин сразу после отмены контрацепции, без предварительной консультации. Таким образом, к моменту зачатия в организме женщины будет содержаться достаточное количество фолатов [2].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФОЛАТСОДЕРЖАЩИХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

В 2010 г. FDA одобрила комбинированный оральный контрацептив (КОК) Джес® Плюс, содержащий 20 мкг этилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона, а также фолат (451 мкг левомефолата кальция).

Дроспиренон представляет собой производное спиронолактона, обладающее выраженным гестагенным, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом. Дроспиренон не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и кортикостероид-связывающим глобулином, метаболизируется в 4,5-дегидродроспиренон-3-сульфат, не обладающий фармакологической активностью. В современной медицине дроспиренон используется в сочетании с ЭЭ и входит в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК – 30 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона). Одной из основных функций дроспиренона в комбинации с ЭЭ является противодействие влиянию ЭЭ на синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего снижается синтез альдостерона в почках [21]. Также благодаря своему антиминералокортикоидному эффекту дроспиренон является антагонистом альдостерона, что позволяет достаточно широко применять его в составе КОК при предменструальном синдроме [22, 23].

Кроме того, показано, что дроспиренон в сочетании с ЭЭ оказывает положительное влияние на массу тела. В 6-месячном сравнительном исследовании Foidart et al. показали, что в группе женщин, принимающих КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона, отмечено снижение массы тела >2 кг. В группе женщин, принимающих КОК с 30 мкг ЭЭ / 3 мг дезогестрела, наоборот, была отмечена прибавка в весе >2 кг.

Аналогичные данные были получены в другом широкомасштабном исследовании, проводимом на протяжении 13 циклов [24].

На сегодняшний день достаточно широко используется микродозированный КОК, содержащий 3 мг дроспире-

нона 20 мкг этинилэстрадиола, в монофазном 24-дневном режиме. Новая комбинация КОК позволяет уменьшить нежелательные явления, связанные с высоким содержанием ЭЭ. Большое количество исследований относительно препарата Джес® свидетельствует о благоприятном профиле эффективности и приемлемости, что оказывает положительное влияние на регуляцию менструального цикла [25, 26].

В противовес низкодозированным КОК, которые принимаются на протяжении 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, Джес® назначается в непрерывном (28-дневном) режиме. В 1 упаковке препарата Джес® содержатся 24 активных (гормонсодержащих) таблетки и 4 таблетки плацебо. Уменьшение свободного, безгормонального интервала (от 7 до 4) приема КОК приводит к более выраженному подавлению функции яичников, а следовательно, способствует уменьшению гормональных колебаний и связанных с этим нежелательных явлений [27].

Благодаря фармакологическим эффектам дроспиренона Джес® рекомендован не только для применения в качестве эффективной контрацепции, но и для лечения симптомов предменструального синдрома и при угревой сыпи [28].

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) является тяжелой формой предменструального синдрома, встречающегося у 3–8% женщин репродуктивного возраста. Его основными клиническими проявлениями являются физический и эмоциональный дискомфорт различной степени выраженности, проявляющийся за неделю до менструации. Применение микродозированного КОК, содержащего дроспиренон, в режиме 24/4 для лечения ПМДР, по мнению некоторых исследователей, более оправданно и эффективно, что связано именно с укорочением безгормонального промежутка и, соответственно, с уменьшением гормональных колебаний [29–31].

Кроме того, дроспиренон оказывает положительное влияние при таких симптомах ПМДР, как вздутие живота, масталгия, депрессия и раздражительность, что опосредовано влиянием на ЦНС [32, 33]. Высокий профиль эффективности препарата Джес® в терапии акне связан со снижением показателей экскреции кожного сала и, соответственно, снижением риска возникновения угревой сыпи.

В 2007 г. были проведены 2 крупных (431 и 458 женщин соответственно) двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований на протяжении 6 менструальных циклов. Исследователи показали высокий профиль эффективности препарата Джес® в терапии угревой сыпи [32, 34].

Появление препарата Джес® плюс, в составе которого 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и 451 мкг левомефолата кальция, дает возможность еще больше усилить лечебные и профилактические свойства препарата Джес®. Добавление 451 мкг левомефолата кальция в микродозированный КОК позволяет увеличить концентрацию фолиевой кислоты в крови, что особенно важно для женщин, планирующих беременность.

В 2010 г. A.J. Marr et al. было проведено рандомизированное двойное слепое исследование в 8 научных центрах США [35]. В исследование были включены 262 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, нуждающиеся в контрацепции. Всем женщинам на протяжении 6 менструальных циклов был назначен контрацептивный препарат, содержащий 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и левомефолат кальция, на протяжении 4-х дней. Каждые 4 нед. в периферической крови определялись уровни фолиевой кислоты в эритроцитах и в плазме крови. Авторы показали, что к концу наблюдения (на 24-й нед.) концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 40% от исходного уровня и к концу наблюдения составляла 1406 ± 440 нмоль/л. Максимальное увеличение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах было достигнуто на 16-й нед. исследования и составило приблизительно 1400 нмоль/л. Что касается уровня фолатов в плазме крови, то было установлено увеличение концентрации с $45,0 \pm 17,6$ до $60,8 \pm 19,9$ нмоль/л к концу наблюдения. Его максимальное повышение отмечалось с 4–8-й нед. от начала исследования. В последующем концентрация фолатов оставалась стабильной на уровне 60 нмоль/л. Уровень гомоцистеина снижался к 4-й нед. от начала приема контрацептива и оставался стабильным до конца исследования.

В группе женщин, принимавших КОК, содержащий ЭЭ 20 мкг и 3 мг дроспиренона, без дополнительного приема фолиевой кислоты уровни фолатов (как эритроцитарный, так и плазменный) оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

Аналогичные результаты были получены K. Diefenbach et al. [36]. В исследование были включены 172 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, которым был назначен 451 мкг левомефолат кальция или 400 мкг фолиевой кислоты в комбинации с КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона. Одним из критериев включения явилось отсутствие фолатсодержащих продуктов питания в диете у пациенток, а также фолатных препаратов.

На протяжении 24 нед. оценивалась концентрация фолатов в плазме крови и эритроцитах. Авторы пришли к выводу, что фолатсодержащие КОК восполняют необходимый уровень фолатов крови (в плазме и эритроцитах).

В том же году было проведено еще одно многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, куда были включены 379 здоровых женщин 18–40 лет, придерживающихся диеты, обогащенной фолатами. Исследование проводилось на протяжении 24 нед. и касалось сравнительной эффективности КОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона + 451 мкг левомефолата кальция, и того же препарата без содержания фолатов [37].

Каждые 2 нед. определялись уровни фолатов в периферической крови, а также их концентрация в эритроцитах крови. Исследователи показали, что у женщин, применяющих фолатсодержащие КОК, отмечаются значительно более высокие значения фолиевой кислоты ($15,8$ нмоль/л) по сравнению с женщинами, принимающими КОК без фолатов ($2,2 \pm 14,6$ нмоль/л). Существенные различия также были отмечены в показателях среднего

уровня фолатов в эритроцитах. В группе женщин с фолат-содержащим КОК его уровень составил $419,9 \pm 347$ нмоль/л, в контрольной группе – $34,3$ нмоль/л.

Таким образом, микродозированный комбинированный оральные гормональный контрацептив, содержащий 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в сочетании с 451 мкг левомефолатом кальция, – Джес® плюс обеспечивает

значительное увеличение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах и плазме крови, достигая тех нормативных значений, которые способствуют защите плода от риска возникновения ДНТ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Bale J, Stoll B, Lucas A et al. Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World. Washington, DC: The National Academies Press, 2003.
- Zohra S Lassi, Zulfiqar A Bhutta. *International Journal of Women's Health*, 2012, 4: 185–190.
- Finan A, Clarke TA, Matthews TG et al. Strategies for reduction of neonatal mortality. *Ir J Med Sci*, 1999, 168(4): 265–267.
- World Health Organisation. The global burden of disease: 2004 update. 2008. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed on December 15, 2011.
- Van der Linden IJM, Afman LA, Heil SG, Blom HJ. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. *Proc Nutr Soc*, 2006, 65(02): 204–215.
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S et al. Socioeconomic status, neighbourhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health*, 1998, 88(11): 1674–1680.
- Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JES. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*, 2000, 82(5): 349–352.
- Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP et al. A polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*, 2000, 70(4): 310–315.
- Van Beynum IM, Kapusta L, Den Heijer M, et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J*, 2006, 27(8): 981–987.
- Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C*, 2004; 125C: 12–21.
- Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2007, 85(1): 285–288.
- De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(Suppl 2): 238–244.
- Refsum H, Smith AD. Are we ready for mandatory fortification with vitamin B-12? *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 253–254.
- Patrick TE, Powers RW, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with pre-eclampsia. *Hypertension*, 2004, 43(6): 1279–1282.
- Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(5): 993–1016.
- De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(Suppl 2): 238–244.
- Morris J.K., Wald N.J. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004. *J Med Screen*, 2007, 14(2): 55–59.
- Wald N, Sneddon J, Densem J et al. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338(8760): 131–137.
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327(26): 1832–1835.
- De-Régil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Sys Reviews*, 2010.
- Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2000, 5(Suppl. 3): 17–24.
- Fruzzetti F, Lello S, Lazzarini V et al. The oral contraceptive containing 30 µg of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone is able to antagonize the increase of extracellular water occurring in healthy young women during the luteal phase of the menstrual cycle: an observational study. *Contraception*, 2007, 75: 199–203.
- Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C et al. Effect of an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception*, 2007, 76: 190–194.
- Huber J, Foidart JM, Wuttke W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2000, 5: 25–34.
- Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg + ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg + ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception*, 2009, 80: 445–451.
- Hernadi L, Marr J, Trummer D, et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2009, 80: 18–24.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM et al. Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*, 2006, 74: 100–103.
- Rapkin AJ, Shelley N, Sorger NS et al. Drospirenone/ethinylestradiol. *Drugs Today (Barc.)*, 2008, 44: 133–145.
- Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Reprod. Med*, 2008, 53(Suppl. 9): 729–741.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB et al. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.*, 2005, 106: 492–501.
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В. Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*, 2014, 2: 27–31. / Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV. Effect of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Problemy Reproduktsii*, 2014, 2: 27–31.
- Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 µg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs*, 2007, 67: 1749–1765.
- Руководство по контрацепции. Под редакцией проф. В.Н. Прилепской. 4-е издание, 2017. / Contraceptive guide. Edited by Prof. Prilepskaya VN. 4th edition, 2017.
- Maloney JM, Kunz M, Lee-Sugh S et al. Drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 µgCOC in the treatment of acne vulgaris: lesion count, ISGA. Presented at: 55th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynaecologists. San Diego, CA, USA, 5–9 May, 2007.
- Marr AJ, Sampson-Landers C, Diefenbach K, Trummer D, Bart S, Blode H. Folate and homocysteine levels after 24 weeks administration of Yaz + levomefolate calcium 451 mg. Presented at: The 11th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health. The Hague, The Netherlands, 19–22 May 2010 (Abstract P178).
- Diefenbach K, Trummer D, Ebert F, Lissy M, Rohde B, Blode H. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg co-administration. Presented at: The 11th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health. The Hague, The Netherlands, 19–22 May 2010 (Abstract P176).
- Bart SS, Marr J, Diefenbach K et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception*, 2010, 85(1): 42–50.

А.В. БОРИСОВА, А.В. КОЗАЧЕНКО, д.м.н., профессор РАН, В.Е. ФРАНКЕВИЧ, к.ф.-м.н., В.В. ЧАГОВЕЦ, к.ф.-м.н., А.С. КОНОНИХИН, к.ф.-м.н., Н.Л. СТАРОДУБЦЕВА, к.б.н., Е.А. КОГАН, д.м.н., профессор, Л.В. АДАМЯН, д.м.н., профессор, академик РАН
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цели исследования: совершенствование ранней неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза (НГЭ) с использованием метода масс-спектрометрии, а также определение факторов риска развития его рецидива после оперативного лечения. **Материал и методы:** в проспективное когортное исследование было включено 100 пациенток с НГЭ, которым проводилось оперативное лечение в период с 2014 по 2016 г. Диагноз НГЭ был выставлен на основании лечебно-диагностической лапароскопии и окончательно подтвержден гистологически. У всех больных проводился забор крови до и после оперативного лечения для выявления рецидива эндометриоза методом прямой масс-спектрометрии. **Результаты:** рецидив НГЭ был диагностирован у 22% пациенток через 18–36 мес. после операции. Высокая частота рецидивов НГЭ наблюдалась в группе больных, не получивших послеоперационную гормональную терапию. Наибольшую эффективность для профилактики рецидивов НГЭ показала гормональная терапия диеногестом 2 мг в течение 6–9 мес., а также гозерелином 3,6 мг в течение 3–6 мес. Значимыми факторами, свидетельствующими о высокой вероятности наступления рецидива НГЭ после хирургического лечения, являются: интенсивная ациклическая тазовая боль; наличие оперативных вмешательств по поводу НГЭ в анамнезе; бесплодие; стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы ВРТ; III–IV степень распространения заболевания; выраженный спаечный процесс в малом тазу; инфильтративные формы эндометриоза; большие размеры эндометриоидных кист; двустороннее поражение яичников. Выявленная панель липидов в плазме крови больных эндометриозом, состоящая из фосфатидилхолинов, фосфоэтанолламинов, диглицерида и сфингомиелина, позволяет проводить раннюю неинвазивную диагностику рецидивов данного заболевания методом масс-спектрометрии (чувствительность метода составила 93%, специфичность – 95%). **Заключение:** Частота возникновения рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет наблюдения составила 22%, а его возникновению способствовали факторы, выявленные в результате анализа клинико-анамнестических и эндоскопических данных. Масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и его рецидива по определению липидного профиля в крови. Своевременное назначение аГнРГ или диеногеста 2 мг на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ. Назначение КОК не продемонстрировало эффективности в отношении профилактики рецидива НГЭ, в связи с чем КОК не могут быть рекомендованы в качестве профилактического средства, а исключительно с контрацептивной целью.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, рецидив, факторы риска, диеногест, масс-спектрометрия.

A.V. BORISOVA, A.V. KOZACHENKO, MD, Prof. of RAS, V.E. FRANKOVICH, PhD in physics and mathematics, V.V. CHAGOVETS, PhD in physics and mathematics, A.S. KONONKHIN, PhD in physics and mathematics, N.L. STARODUBTSEVA, PhD in biology, E.A. KOGAN, MD, Prof., L.V. ADAMYAN, MD, Prof., Acad. of RAS

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AFTER SURGICAL TREATMENT: PROSPECTIVE COHORT STUDY
Objectives of the study: improve early non-invasive diagnosis of external genital endometriosis (EGE) using the mass spectrometry method, and determine the risk factors for recurrence of EGE after surgical treatment.

Material and methods: a prospective cohort study included 100 patients with EGE who underwent surgical treatment during the 2014 to 2016 period. The EGE diagnosis was made on the basis of diagnostic and therapeutic laparoscopic findings and finally confirmed at histological exam. All patients underwent blood sampling before and after surgical treatment to detect recurrence of endometriosis using direct mass spectrometry method. **Results:** recurrences of EGE were diagnosed in 22% of patients at 18–36 months postoperatively. High incidence of recurrent EGE was reported in the group of patients who did not receive post-surgical hormonal therapy. The hormone therapy with dienogest 2 mg for 6–9 months, as well as with goserelin 3.6 mg for 3–6 months showed the greatest efficacy for the prevention of recurrent EGE. Significant predictive factors of recurrence after surgical treatment for EGE include intensive acyclic pelvic pain; presence of surgical interventions for the history of EGE; infertility; stimulation of ovulation with hormonal drugs as part of the Assisted Reproductive Technologies Program; degree 3–4 disease spread; pronounced adhesions of the small pelvis; infiltrative forms of endometriosis; endometrioid cysts of large size; bilateral ovarian lesions. The plasma lipid profile including determination of phosphatidylcholines, phosphoethanolamines, diglyceride and sphingomyelin in the patients with endometriosis provides an approach for noninvasive early diagnosis of recurrence of this disease by mass spectrometry (sensitivity 93%, specificity 95%). **Conclusion:** This study developed an individual comprehensive approach to the prevention of recurrent EGE, including surgical treatment, hormonal therapy and diagnosis of the disease at an early stage of development. Timely administration of a-GnRH or dienogest 2 mg at the post-surgery stage is associated with a minimal or total absence of recurrent EGE. The administration of COCs showed no efficacy in preventing the recurrence of EGE, and therefore COCs cannot be recommended as a prophylactic drug, but exclusively for contraceptive use.

Keywords: external genital endometriosis, recurrence, risk factors, dienogest, mass spectrometry.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения эндометриоза началась больше 150 лет назад, однако по сей день сущность заболевания изучена недостаточно, назначение гормональной терапии зачастую не обеспечивает длительного лечебного эффекта, а одной из основных нерешенных проблем остается возникновение рецидива болезни [1].

Во всем мире наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) диагностируют с большим запозданием. При этом первые симптомы заболевания (хроническая тазовая боль, дисменорея) появляются в раннем возрасте: до 20 лет – у 38% больных, в 20–24 года – у 21% больных [2]. Согласно данным Всемирного общества по эндометриозу (World Endometriosis Society), в среднем НГЭ диагностируется спустя 6,7 года после появления первых симптомов заболевания, а в России – лишь через 7–12 лет [3].

В настоящее время единственным способом достоверного подтверждения диагноза и установления степени распространения НГЭ является хирургическое вмешательство [4]. Отсутствие надежных высокоспецифичных биомаркеров эндометриоза затрудняет постановку диагноза и отдаляет сроки проведения его лечения [3]. В связи с этим ведущую роль в изучении НГЭ приобретают маркеры для неинвазивной диагностики, анализ которых может дать более полную картину о степени распространенности заболевания и своевременно решить вопрос о необходимости хирургического лечения (особенно повторного) [2].

Процент рецидива НГЭ сильно варьирует в различных исследованиях и колеблется от 6 до 67% [5]. В среднем каждая вторая женщина после хирургического лечения повторно подвергается операции [4]. Вероятность повторных эпизодов эндометриоза очень высока: через 1–2 года заболевание развивается вновь у 21% пациенток, через 5 лет – почти у 47%, а после 5 лет – более чем у 55% больных [5]. При этом 41% пациенток, прооперированных по поводу ассоциированного с эндометриозом бесплодия, впоследствии не могут забеременеть [6]. По данным Л.В. Адамян и соавт., без последующей гормональной терапии в течение 1 года заболевание рецидивирует у 55% женщин, а с каждым последующим годом эпизод эндометриоза повторяется у 10% больных [2]. Существует большое количество работ, посвященных вопросам профилактики рецидива НГЭ, но единственного подхода, который был бы идеальным для всех пациенток, не существует. Выбор тактики ведения таких пациенток после оперативного лечения должен базироваться на индивидуальном подходе в зависимости от степени тяжести заболевания, распространенности эндометриозидного процесса, клинической симптоматики, возраста пациентки, ее репродуктивных планов.

Развитие метаболомных технологий, в т. ч. применяемых в липидомике и основанных на применении масс-спектрометрии, привело к появлению новых методов, позволяющих быстро и с высокой точностью исследовать молекулярный состав любого биологического образца [7]. Вследствие участия липидов в энергетических, струк-

турных, биохимических и регуляторных реакциях в организме человека липидом рассматривается как привлекательный объект исследования с целью обнаружения как потенциальных биомаркеров, так и паттернов в липидной панели, которые специфичны для тех или иных заболеваний [8]. Недавно группой наших исследователей было проведено сравнительное липидное исследование методом масс-спектрометрии плазмы крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ по сравнению с таковыми женщин контрольной группы [9]. Как выяснилось, в плазме крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ имеется нарушение метаболизма ряда глицерофосфолипидов, сфинголипидов и глицеролипидов, уровни которых существенно отличаются в данных биологических жидкостях женщин контрольной группы (чувствительность метода для плазмы крови составила 93%, специфичность – 95%; для перитонеальной жидкости чувствительность – 90%, специфичность – 95%). В связи с вышеизложенным нам представилось целесообразным изучить информативность метода масс-спектрометрии для выявления рецидивов НГЭ.

Цели исследования: совершенствование ранней неинвазивной диагностики НГЭ с использованием метода масс-спектрометрии, а также определение факторов риска развития его рецидива после оперативного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

В данное исследование включено 100 пациенток, которые подверглись хирургическому лечению по поводу НГЭ в отделении оперативной гинекологии НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ в период с 2014 по 2016 г. После хирургического лечения за этими женщинами осуществлялось диспансерное наблюдение в течение 3 лет с интервалом 6 мес. Рецидив эндометриоза был установлен с помощью клинко-инструментальных методов обследования во время повторной лапароскопии и подтвержден гистологически. Все пациентки с НГЭ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания.

Для углубленного изучения анамнеза были подробно изучены жалобы пациенток, данные о соматических заболеваниях, сведения о наследственной патологии, ранее проведенных лечебных и диагностических манипуляциях, оперативных вмешательствах. Оценивалась репродуктивная функция пациенток исходя из данных о паритете, течении предыдущих беременностей и родов, наличии и длительности бесплодия. Тщательно собрана информация о гормональной терапии, проводившейся до и после операции.

В ходе лапароскопической операции устанавливались локализация и размер эндометриозидных гетеротопий, степень распространения заболевания, выраженность спаечного процесса, состояние диафрагмы, печени и кишечника. Стадию НГЭ определяли, используя классификацию Американского общества репродуктивной медицины (бывш. Американское общество фертильности)

(г-ASRM) 1996 г. пересмотра. Эндоскопические операции выполняли по стандартной методике с использованием аппаратуры фирмы Karl Storz (Германия). При наличии спаечного процесса всем больным было проведено полное разделение спаек. При выполнении цистэктомии выполнен разрез на корковом слое яичника, после чего капсула кисты отделялась от нормальной ткани яичника. Перитонеальные эндометриоидные имплантаты с инфильтративным ростом иссечены с помощью механических ножниц, а мелкие очаги эндометриоза (менее 0,5 см) ликвидированы с помощью биполярного коагулятора.

Каждые 6 мес. после операции в течение 3 лет данным пациенткам проводилось гинекологическое и инструментальное обследование. Увеличение размеров матки во вторую фазу менструального цикла, пальпация опухолевидных образований тугоэластической консистенции в области придатков, болезненность при пальпации крестцово-маточных связок, болезненных инфильтратов позади шейки матки позволили заподозрить НГЭ различной локализации.

Для уточнения рецидива эндометриоза проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и магнитно-резонансная томография (МРТ) по стандартной методике. В случае наличия клинических или инструментальных признаков рецидива НГЭ для подтверждения диагноза всем пациенткам выполнялась повторная лапароскопия с гистологическим исследованием удаленных биоптатов. Основными показаниями для проведения повторной лапароскопии пациенток II группы являлись: эндометриоидные кисты яичников размером более 3 см; глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки в сочетании с бесплодием и диспареунией при отсутствии эффекта от гормональной терапии.

Сбор и подготовка образцов

Образцы плазмы крови были получены у всех 100 обследуемых пациенток. Пункцию периферических вен верхней конечности проводили одноразовым шприцем вместимостью 3 мл. Кровь забирали в вакуумную стерильную пробирку с ЭДТА-натрий (0,5 мл 1,5% раствора на 10 мл крови) и центрифугировали в течение 10 мин при 2500 оборотах для получения плазмы, после чего плазма отбиралась специальной пипеткой, переливалась в стерильную пробирку типа Эппендорф 1 мл и хранилась в морозильной камере при -80° для предотвращения окисления липидов.

Масс-спектрометрическое исследование

Масс-спектрометрический анализ крови проводили методом электрораспылительной ионизации. Полученные масс-спектрометрические пики были проанализированы с помощью метода частичных наименьших квадратов (PLS-DA). Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча [10]. Липиды идентифицировали по точной массе с помощью базы данных Lipid Maps и по характерным tandemным масс-спектрам.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 9 и IBM SPSS Statistics 22 с соблюдением рекомендаций для медицин-

ских и биологических исследований. Парные взаимосвязи факторов риска рецидива НГЭ между собой и их влияние на зависимые группирующие переменные (исходы) изучались с использованием анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2). Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной выполнялось путем вычисления стандартизованных коэффициентов. На основании логистической регрессии выводилось уравнение вероятности возникновения рецидива. Для липидов, вносящих наибольший вклад в разделение между двумя группами, проведен тест Стьюдента для определения статистической значимости различия их уровней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического и эндоскопического обследования больных НГЭ

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания в течение 18–36 мес. наблюдения. Из них I группу составили 78 пациенток с отсутствием рецидива эндометриоза; II группу – 22 пациентки с наличием рецидива эндометриоза по данным гинекологического осмотра, УЗИ (МРТ), подтвержденного с помощью повторной лапароскопии с гистологическим исследованием у 20 пациенток. Остальным 2 пациенткам было решено не проводить повторное оперативное лечение в связи с низким овариальным резервом, и они были направлены на консультацию к репродуктологам.

При изучении времени возникновения рецидивов НГЭ было установлено, что их основное количество наблюдалось в течение первых 2 лет после операции (в 90,9% случаев), а через 3 года – лишь в 9,1% случаев. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте (18–42 года). По возрасту пациентки были разделены на следующие группы: до 19 лет, 20–25 лет, 26–30 лет, 31–35 лет, 36–40 лет, выше 41 года. Средний возраст пациенток с НГЭ составил $31 \pm 6,0$ лет. При анализе возрастного показателя выяснилось, что частота рецидивов НГЭ выше в группе женщин 26–30 лет. Из соматических характеристик учитывался индекс массы тела, который колебался от 18,2 до 26,6 кг/м² у пациенток обеих групп. Согласно полученным результатам, у больных эндометриозом как с отсутствием, так и с наличием рецидива заболевания высокий ИМТ встречался редко (в 2% случаев).

Основной жалобой больных эндометриозом являлся болевой синдром. Хроническая тазовая боль (не связанная с менструацией) наблюдалась у 78,0% больных, причем у больных с рецидивом НГЭ данный симптом отмечался достоверно чаще, чем у пациенток без рецидива ($p = 0,01$). Следует отметить, что у пациенток с рецидивом НГЭ до оперативного лечения достоверно чаще наблюдался выраженный болевой синдром с иррадиацией в крестцовую область и нижние конечности ($p = 0,001$).

На отсутствие наступления беременности жаловались 80,0% больных, на невынашивание беременности – 14,0%. Следует отметить, что невынашивание беремен-

ности регистрировалось в 3 раза чаще у пациенток II группы (31,8%) по сравнению с I группой (8,9%), что, скорее всего, является следствием прогрессирования патологического процесса. Первичное бесплодие (49,0%) наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем вторичное (31,0%), при этом у пациенток II группы встречалось как первичное (50,0%), так и вторичное бесплодие (40,9%), так же как и у пациенток I группы (50,0% и 27,0% соответственно). Пациентки распределены по длительности бесплодия следующим образом: 1–3 года, 4–6 лет, 7–9 лет. У 41% пациенток обеих групп продолжительность бесплодия колебалась в пределах от 1 до 3 лет. Но в группе пациенток с рецидивом НГЭ продолжительность бесплодия более 7 лет отмечалась значительно чаще (27,3%), чем в группе без рецидива заболевания (11,5%).

Согласно полученным данным, менархе у большинства больных в обеих группах было в 13–14 лет (в среднем $13,0 \pm 0,5$ года). При этом длительность менструального цикла составила от 21 до 42 дней (в среднем $29,0 \pm 2,0$ дня), а продолжительность менструации – от 3 до 12 дней (в среднем $6,0 \pm 1,0$ день). Не было выявлено зависимости между особенностями менструального цикла и наличием рецидива НГЭ, но в группе пациенток с рецидивами эндометриоза чаще (36,4%), чем у больных без последующего рецидива (24,4%), наблюдались обильные менструации.

Беременность после оперативного лечения наступила у 38,0% пациенток I группы, из них у 36,0% закончилась срочными родами. У остальных 2,0% женщин произошел самопроизвольный аборт. Следует отметить, что с помощью ВРТ беременность наступила у 2,0% больных, у 10,0% попытки ЭКО были безуспешными. При этом стимуляция овуляции гормональными препаратами, по всей видимости, являлась важным предиктором возникновения рецидива НГЭ, т. к. в случае наличия безуспешных попыток ЭКО (10 пациенток) рецидив выявлен у всех женщин (45,5% от общего количества больных с рецидивом НГЭ) ($p < 0,05$). Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, а препараты для стимуляции овуляции увеличивают концентрацию эстрадиола, чем и объясняется повышенный риск возникновения рецидива у таких больных [11].

Следует отметить, что из 100 женщин 12 не планировали беременность после операции. В то же время наступление беременности после операции и наличие родов достоверно являлись благоприятными прогностическими факторами и предотвращали возникновение рецидива НГЭ ($p < 0,05$). Вследствие повышения уровня прогестерона во время беременности подавляются активация и рост эндометриоидных поражений, а также воспаление, вызываемое эндометриоидными очагами [12]. При этом лапароскопическое иссечение эндометриоидных очагов значительно повышает фертильность у бесплодных женщин [13].

Не выявлено также значительного влияния соматической патологии на частоту заболеваемости НГЭ и прогрессирование патологического процесса, но у пациенток с рецидивом чаще диагностировались гиперпластиче-

ские процессы молочных желез (45,5%), чем у пациенток без рецидива (30,8%). Полученные результаты показали, что женщины с НГЭ должны быть отнесены к группе высокого риска развития дисгормональной патологии молочных желез, что совпадает с позицией многих исследователей, изучающих эту проблему [2, 3, 12]. Высокий процент сочетания указанных заболеваний подтверждает теорию о единстве генеза дисгормональных изменений в органах-мишенях и синхронном развитии в них доброкачественных гиперпластических процессов.

Наиболее часто среди соматической патологии у больных с рецидивом НГЭ встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в 54,5% случаев), печени и желчевыводящих путей (в 18,1% случаев). Доказано, что слизистая оболочка ЖКТ участвует в синтезе биологически активных веществ, в т. ч. гормонов, поэтому хронические заболевания желудка и кишечника провоцируют нарушение их метаболизма, что в свою очередь ведет к пролиферативным изменениям в органах-мишенях, в т. ч. в яичниках [14]. Патология печени и желчевыводящих путей способствует конъюгации эстрогенов и увеличению в крови уровня свободных эстрогенов. Вследствие этого развивается печеночная гиперэстрогения, которая может стать причиной возникновения дисгормональных гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы [14].

У женщин II группы чаще имелись указания на наличие оперативного лечения по поводу НГЭ в анамнезе ($p = 0,003$). Так, из 26 больных, которым уже проводили в прошлом операции по поводу резекции эндометриоидных кист яичников, иссечения перитонеальных очагов эндометриоза, снова возник рецидив заболевания у 11 пациенток (42,3%). При этом чем большее количество операций по поводу НГЭ имелось в анамнезе, тем чаще выявлялся рецидив заболевания ($p < 0,05$). Возможно, это связано с активностью эндометриоидного процесса, а также с нарушением целостности тканей, миграцией и персистенцией эндометриоидных гетеротопий в резецированных участках [15].

Во время эндоскопической операции проводились резекция эндометриоидных кист яичников (в 69% случаев), иссечение эндометриоза крестцово-маточных связок (в 75% случаев), брюшины Дугласового пространства (66%), эндометриоза пузырно-маточной складки (42%), широкой маточной связки (40%) и глубокого инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки (28%). Выявлена достоверная прогностическая значимость ($p = 0,002$) больших размеров эндометриоидных кист яичников (> 6 см в диаметре) на риск возникновения рецидива заболевания в последующем, т. к. у пациенток II группы они наблюдались почти в 3 раза чаще (59,1%), чем у пациенток I группы (21,8%). Двусторонняя локализация эндометриоидных кист яичников также показала статистическую значимость ($p = 0,037$) в предикции рецидива заболевания, поскольку у пациенток II группы встречалась в 45,5% случаев, а у пациенток I группы – в 20,5% случаев. Так как все вышеперечисленные критерии свидетельствуют об активности и тяжести течения

эндометриоидного процесса, то, возможно, рецидив заболевания в таких случаях происходит из-за возобновления остаточных *in situ* эндометриотических поражений или клеток, не полностью удаленных в процессе хирургического лечения, с последующим ростом микроскопических имплантатов [15–17].

периоде является одним из самых важных аспектов лечения эндометриоза. Повреждение брюшины во время хирургического вмешательства и локальное воспаление при эндометриозе непосредственно влияют на формирование спаек. Оптимизация хирургического лечения с минимальной травматизацией тканей, использование

Таблица 1. Корреляционно-регрессионный анализ факторов рецидива НГЭ

Показатель	Больные НГЭ без рецидива (n = 78)	Больные НГЭ с рецидивом (n = 22)	χ^2/p
Ациклическая тазовая боль	56 (71,8%)	22 (100,0%)	8/0,01
Иррадиация боли в крестец / нижние конечности	24 (30,8%)	16 (72,7%)	12,6/0,001
Невынашивание беременности	7 (8,9%)	7 (31,8%)	6,3/0,03
Наличие операций по поводу НГЭ в анамнезе	15 (19,2%)	11 (50,0%)	10,45/0,003
Наступление беременности после операции	36 (46,2%)	0 (0,0%)	22,62/0
Наличие безуспешных попыток ЭКО	0 (0,0%)	10 (45,5%)	13/0
Наличие двусторонних эндометриоидных кист яичников	16 (20,5%)	10 (45,5%)	5,5/0,037
Большие размеры эндометриоидных кист яичников (>6 см в диаметре)	17 (21,8%)	13 (59,1%)	11,3/0,002
Наличие эндометриоидных очагов с глубоким инфильтративным ростом	37 (47,4%)	20 (90,9%)	13,23/0,001
III–IV степень распространения НГЭ	32 (41,0%)	18 (8,8%)	11,4/0,002
III–IV степень выраженности спаечного процесса в малом тазу	15 (19,2%)	17 (77,3%)	26,5/0

Достоверно значимым предиктором рецидива НГЭ ($p = 0,001$) также оказалось наличие глубокого инфильтративного эндометриоза (90,9% больных с рецидивом НГЭ). До сих пор остается неясным, лимфатическое поражение при эндометриозе – это результат инвазивного процесса или регионального лимфатического оттока от эндометриоидных повреждений. Однако в литературе имеются доказательства того, что глубокий инфильтративный эндометриоз может иметь признаки злокачественного процесса, а также вследствие лимфоваскулярной инвазии может происходить перенос эндометриоидных клеток в экстрагенитальные органы [18]. Радикальность удаления глубокого инфильтративного эндометриоза во время оперативного лечения значительно улучшает фертильность у таких больных и достоверно снижает риск возврата заболевания [19].

Выраженность спаечного процесса также влияла на частоту возникновения рецидивов. Отмечено, что в группе женщин с III–IV степенью распространения спаечного процесса согласно классификации Американского общества репродуктивной медицины 1996 г. (32 больных), рецидив НГЭ диагностировался у 77,3% больных ($n = 17$) ($p < 0,05$). Помимо боли, анатомических искажений и хирургических осложнений спаечный процесс, по данным ряда авторов, может также играть роль в развитии эндометриоидных кист яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза [16, 18, 20]. Таким образом, профилактика образования спаек в послеоперационном

барьерных агентов, хороший гемостаз с минимальной кровопотерей и обильным орошением малого таза физиологическим раствором во время хирургического лечения могут свести к минимуму образование спаечного процесса и, соответственно, снизить риск развития рецидива НГЭ.

В таблице 1 представлены результаты логистического регрессионного анализа значимых диагностических коэффициентов в предикции рецидива НГЭ (табл. 1).

Наибольшая частота рецидивов НГЭ наблюдалась в группе больных, не получивших послеоперационную противорецидивную гормональную терапию (в 72,8% случаев). Из 100 обследованных женщин 35,0% получали гозерелин 3,6 мг (3–6 мес.), 26,0% – диенгест 2 мг (6–9 мес.), 11,0% – низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в непрерывном режиме (3–6–9 мес.), 4% – гозерелин 3,6 мг (3 мес.) с последующим назначением диенгеста 2 мг (6 мес.), 2% – диенгест 2 мг (6–9 мес.) в комбинации с КОК (3–9 мес.). Послеоперационный прием низкодозированных КОК (независимо от длительности использования) не оказал влияния на долгосрочное отсутствие рецидива НГЭ, т. к. он возник у 22,7% пациенток после отмены препаратов даже при I–II стадии заболевания. Монотерапия гозерелином показала хорошую эффективность для профилактики рецидива НГЭ ($p = 0,002$), в т. ч. при тяжелых и инфильтративных формах эндометриоза, т. к. рецидив в этом случае возник лишь

у 1 больной (4,5%). При монотерапии диеногестом (II–III стадия заболевания), а также при комбинированном назначении диеногеста с агнРГ и КОК случаи рецидива НГЭ зарегистрированы не были ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, при III–IV стадиях НГЭ назначение гозерелина 3,6 мг (на 3–6 мес.) или диеногеста 2 мг (на 6–9 мес.) следует рассматривать в качестве терапии первой линии. КОК неэффективны для профилактики рецидивов НГЭ, поэтому данную группу препаратов следует назначать только с контрацептивной целью. При I–II стадиях НГЭ и желании пациентки отложить беременность приоритетным является назначение диеногеста 2 мг на 6–9 мес.

Таблица 2. Эффективность различных видов гормональной терапии для профилактики рецидива НГЭ

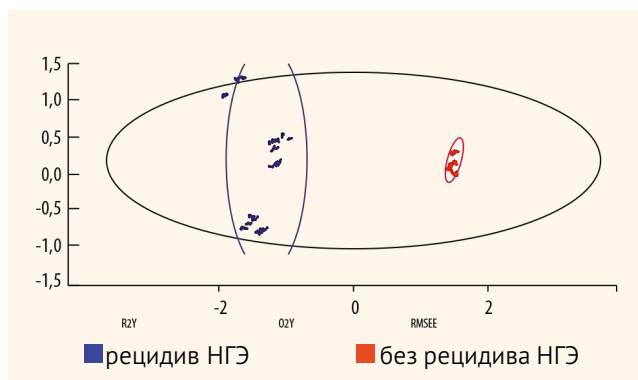
Противорецидивная терапия	Рецидив НГЭ, %
Не применялась	72,8
Диеногест 2 мг	0,0
агнРГ (гозерелин)	4,5
КОК	22,7
Диеногест + агнРГ	0,0
Диеногест + КОК	0,0

Информативность метода масс-спектрометрии в выявлении рецидива НГЭ

В результате масс-спектрометрического анализа было зарегистрировано несколько сотен масс-спектрометрических пиков, наиболее важные из которых соответствовали липидам различных классов, обнаруженным на дооперационном этапе в плазме крови и перитонеальной жидкости больных НГЭ: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, сфингомиелин и диглицериды.

С помощью метода PLS-DA было выявлено, что образцы плазмы крови пациенток с рецидивом ($n = 22$) и без рецидива НГЭ ($n = 78$) хорошо разделяются и группируются (рис. 1).

Рисунок 1. PLS-DA анализ МС-показателей образцов плазмы крови пациенток с рецидивом НГЭ и без рецидива НГЭ (чувствительность метода для выявления рецидива НГЭ составила 93%, специфичность – 95%)



Идентифицированная липидная модель образцов плазмы крови у пациенток с рецидивом НГЭ оказалась такой же, как и на дооперационном этапе [9], и состояла из 13 следующих липидных пиков: фосфатидилхолины (PC 36:2, PC 36:4, PC 36:5, PC 38:5, PC 38:6, PC 38:7, PC 40:9), лизофосфатидилхолины (LPC 16:0, LPC 20:5), фосфоэтаноламины (PE O-20:0, PE O-34:1), диглицерид (DG 40:5) и сфингомиелин SM (34:1). Проведен тест Стьюдента для оценки достоверности каждого из идентифицированных методом PLS-DA липидов в образцах плазмы крови пациенток с и без рецидива НГЭ. Как показано в нижеприведенных таблицах, p -значение для всех приведенных липидов оказалось статистически значимым ($p \leq 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение уровней липидов в плазме крови у больных НГЭ и контрольной группы с результатами теста Стьюдента

Виды липидов	Уровни липидов (у. е.*)		p-значение
	Больные без рецидива НГЭ	Больные с рецидивом НГЭ	
LPC 16:0	0,27 ± 0,03	0,24 ± 0,01	0,011
PE O-20:0	0,21 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,05
LPC 20:5	0,08 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,0
DG 40:5	0,02 ± 0	0,01 ± 0,0	0,0
SM 34:1	0,32 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,0
PE O-34:1	0,14 ± 0,0	0,11 ± 0,0	0,0
PC 36:5	0,81 ± 0,06	0,91 ± 0,02	0,03
PC 36:4	0,83 ± 0,06	0,77 ± 0,01	0,05
PC 36:2	0,58 ± 0,03	0,63 ± 0,01	0,02
PC 38:7	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,01	0,04
PC 38:6	0,4 ± 0,02	0,44 ± 0,01	0,033
PC 38:5	0,42 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,004
PC 40:9	0,12 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,006

* условная единица

Таким образом, масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и для выявления его рецидива по определению липидного профиля в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что частота возникновения рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет наблюдения составила 22%, а его возникновению способствовали факторы, выявленные в результате анализа клинико-анамнестических и эндоскопических данных: интенсивная ациклическая тазовая боль; наличие оперативных вмешательств по поводу НГЭ в анамнезе; бесплодие; стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы BPT; III–IV

степень распространения заболевания; выраженный спаечный процесс в малом тазу; инфильтративные формы эндометриоза; большие размеры эндометриоидных кист; двустороннее поражение яичников.

Масс-спектрометрический анализ показал высокую диагностическую точность как для диагностики НГЭ на предоперационном этапе, так и для выявления его рецидива по определению липидного профиля в крови.

Поскольку назначение гормональной терапии на послеоперационном этапе существенно влияло

на частоту рецидивов, можно заключить, что назначение гозерелина 3,6 мг (на 3–6 мес.) или диеногеста 2 мг (на 6–9 мес.) следует рассматривать в качестве терапии первой линии. КОК неэффективны для профилактики рецидивов НГЭ, поэтому данную группу препаратов следует назначать только с контрацептивной целью.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л.В., Логинова О.Н., Сонова М.М. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств. *Медицинские и фармацевтические науки*, 2012, 4: 74–76. / Adamyan LV, Loginova ON, Sonova MM. Optimization of external genital endometriosis treatment using antioxidant agents. *Meditsinskie i Farmatsevticheskie Nauki*, 2012, 4: 74–76.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженар В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных, 2013: 2–9. / Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar VF, Gevorkyan MA, Gus AI, et al. Endometriosis: diagnosis, treatment, rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients, 2013: 2–9.
- Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. *Status Praesens*, 2014, с. 16. / Shestakova IG, Ipastova ID. Endometriosis: a new consensus - new solutions. *Status Praesens*, 2014, p. 16.
- Адамян А.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*, 2016, 3: 77–83. / Adamyan AV, Gardanova ZhR, Yarotskaya EL, Ovakimyan AS, Kozachenko IF. The specific features of pain syndrome, psychoemotional condition and quality of life in women with external genital endometriosis. *Problemy Reproduktsii*, 2016, 3: 77–83.
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod.*, 2009, 15(4): 441–461.
- Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*, 2010, 93: 716–721.
- Лохов П.Г., Лисица А.В., Арчаков А.И. Метаболомный анализ крови: назначение, реабилитация, интерпретация данных. *Биомедицинская химия*, 2017, 3: 232–240. / Lokhov PG, Lisitsa AV, Archakov AI. Blood metabolomics analysis: appointment, rehabilitation, interpretation of data. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2017, 3: 232–240.
- Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2016, 3: 255–260. / Lisitsa AV, Ponomarenko EA, Lokhov PG, Archakov AI. Post-genomic medicine: an alternative to biomarkers. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2016, 3: 255–260.
- Борисова А.В., Чаровец В.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л., Кононихин А.С. и др. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. *Акушерство и гинекология*, 2016, 9: 101–108. / Borisova AV, Chagovets VV, Kozachenko AV, Starodubtseva NL, Kononikhin AS. Comparative analysis of lipid composition of peritoneal fluid and blood plasma in patients with external genital endometriosis and uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 9: 101–108.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, 226(1): 497–509.
- Cirpan T, Akman L, Yucebilgin MS, Terek MC, Kazandi M. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis-retrospective analytical study. *Ginekol Pol*, 2013, 84(12): 1041–1044.
- Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*, 2006, 21: 2171–2174.
- Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod*, 2003, 18(9): 1922–1927.
- Пересадка О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты. *Медицинские новости*, 2009, 14: 15–26. / Peresada OA. Endometriosis: diagnostic, clinical, oncological and therapeutic aspects. *Meditsinskie Novosti*, 2009, 14: 15–26.
- Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*, 2007, 109: 1411–1420.
- Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006, 13: 281–288.
- Lee DY, Kim HJ, Yoon BK, Choi D. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29: 978–981.
- Donnez J, Jadoul P, Colette S, Luyckx M, Squifflet J. Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique. *Gynecol. Surg.*, 2013, 10: 31–40.
- Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамян Л.В., Павлович С.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*, 2015, 8: 39–46. / Chernusha GE, Ilina LM, Adamyan LV, Pavlovich SV. Deep infiltrating endometriosis: postoperative recurrence and strategies in the prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 8: 39–46.
- Yun BH, Jeon YE, Chon SJ, Park JH, Seo SK et al. The Prognostic Value of Individual Adhesion Scores from the Revised American Fertility Society Classification System for Recurrent Endometriosis. *Yonsei Med J*, 2015, 56(4): 1079–1086.



Эндометриоз под контролем!

Визанна – первая линия терапии
эндометриоза^{1,2}

- Сопоставимая с агонистами ГнРГ* эффективность в купировании боли³
- Способствует уменьшению размеров и количества эндометриозных очагов⁴
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного применения^{1,5,6}



ВИЗАННА (VISANNE). Международное непатентованное или группировочное наименование: Диенгест. Лекарственная форма: таблетки. Каждая таблетка содержит 2,000 мг диенгеста микронизированного. Показания к применению: лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми поражениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет (до наступления менархе); беременность и период грудного вскармливания. Применение с осторожностью: депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Начало приема препарата Визанна возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 месяцев. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах), снижение настроения и акне. Также часто встречаются увеличение массы тела; нарушение сна (включая бессонницу); нервозность; потеря либидо; изменение настроения; мигрень; тошнота; боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии); метеоризм; ощущение расприжения живота; рвота; алоpecia; боли в спине; киста яичника (включая геморрагическую кисту); приливы жара; маточные кровотечения / аменорея; астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание); раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 25.03.2016. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. Производитель: Байер Веймар GmbH и Ко. KG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Ссылки: 1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013, 86с. | 2. Dunselman G.A. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar; 29(3): 400–412. | 3. Strowitzki T. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. Hum Reprod. 2010; 25(3): 633–641. | 4. Cosson M. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. Fertil Steril. 2002; 77(4): 684–692. | 5. Seitz C. et al. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study [abstract]. Fertil Steril. 2009; 92(3): S107. Poster presented at the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 65th Annual Meeting, Atlanta, GA, USA. | 6. Strowitzki T. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015; 7: 393–401.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.

Реклама

L.RU.MKT.WH.06.2016.0830

Визанна

ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) связаны с ростом заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Современные особенности течения ВЗОМТ ставят вопрос о включении в состав комплексной терапии ВЗОМТ препаратов, улучшающих исходы терапии. Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих эффективное терапевтическое воздействие, направленное на восстановление функции нарушенного иммунного статуса человека в целом. Вышеописанной возможностью обладает аминодигидрофталазиндион натрия – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ, эндометрит, ИППП.

E.R. DOVLETKHANOVA, PhD in medicine, P.R. GATSURA, PhD in medicine, A.N. MGERYAN, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of RF

MEDICAL ASPECTS OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

Inflammatory pelvic diseases (IPD) are associated with increased incidence of sexually transmitted infections. The modern features of the PID course raise the question of including drugs improving therapy outcomes in the combination PID therapy. The development of chronic inflammatory processes is accompanied by changes in the body's immune system, which serves as a basis for developing and finding new therapeutic agents and methods that have an effective therapeutic effect aimed at restoring the function of the impaired human immune status as a whole. The synthetic low molecular weight immunomodulating drug with anti-inflammatory activity aminodihydrophthalazinedione sodium possesses the above described therapeutic potential.

Keywords: inflammatory pelvic diseases, IPD, endometritis, STI.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются распространенным расстройством репродуктивного здоровья и занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, достигая 50–65% и представляя собой целый спектр заболеваний верхнего отдела женских половых путей, включая различные сочетания эндометрита, сальпингита, оофорита [1, 2]. Инфекционный агент в первую очередь поражает слизистые оболочки органов малого таза (матки, маточных труб), но воспаление достаточно быстро может стать трансмуральным.

Механизм повреждения тканей при манифестации воспалительных заболеваний может быть различным:

- возбудители могут входить в контакт или проникать в клетки хозяина и непосредственно вызывать гибель клеток;
- вырабатываются эндо- и экзотоксины, которые приводят к гибели клеток, находящихся рядом с поврежденными клетками;
- развиваются иммунные клеточные и гуморальные реакции, направленные против инфекционного агента, способные вызывать дополнительные повреждения ткани;
- вырабатываются ферменты, повреждающие кровеносные сосуды и вызывающие опосредованно ишемический некроз тканей [3].

ВЗОМТ, как правило, инициируются восходящей инфекцией из влагалища и шейки матки, вызывая воспаление различной степени тяжести.

В процесс миграции микроорганизмов из нижних отделов гениталий в верхние могут быть вовлечены многочисленные факторы:

- открытие шейки матки во время менструации, ретроградный заброс менструальной крови;
- ритмические сокращения матки, происходящие во время оргазма;
- проникновение бактерий вместе со сперматозоидами в матку и маточные трубы;
- бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагалище, вследствие чего непатогенные микроорганизмы чрезмерно размножаются и могут быть причиной воспалительных заболеваний гениталий [4].

Тенденция неуклонного роста данной когорты заболеваний, безусловно, связана с ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [5].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно выявляются приблизительно 448 млн новых случаев ИППП у людей в возрасте 15–49 лет [6].

При этом необходимо отметить, что ряд факторов влияет на трудность определения фактического уровня заболеваемости и распространенности ВЗОМТ, причиной которых являются ИППП, во всем мире [7]:

- непризнание заболевания со стороны пациентов;
- трудности в получении доступа к медицинской помощи;
- субъективный метод диагностики заболеваний;
- отсутствие или недостаточность необходимой лабораторной базы для точной диагностики заболеваний.

Поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременно назначенное лечение способствуют осложнению ИППП – ВЗОМТ.

Урогенитальные инфекции имеют значение не только как точка отсчета возникновения многих заболеваний, встречающихся в акушерстве и гинекологии, но и как причина, способствующая различным осложнениям у матери во время беременности, в родах и послеродовом периоде, а также внутриутробному инфицированию плода. В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что именно с вирусно-бактериальными ИППП связаны такие патологические состояния, как внутриутробная инфекция, невынашивание беременности, преждевременные роды, развитие плацентарной недостаточности с последующей задержкой внутриутробного развития плода и др. С учетом данных фактов остро встает проблема ранней диагностики и своевременной рациональной терапии урогенитальных инфекций.

Такие осложнения ВЗОМТ, как спаечный процесс в малом тазу и внематочная беременность, особенно актуальны в связи с ростом женского бесплодия и снижения рождаемости на фоне демографического кризиса, началом которого можно считать 1990-е гг. По данным Росстата, в 2009 г. в России насчитывалось 33,7 млн людей в возрасте от 15 до 29 лет, в 2011 г. их число составляло 32,4 млн, а в 2015 г. – 28,7 млн. По прогнозу, к 2023 г. число молодых людей в России уменьшится до 22,3 млн [7].

Рост заболеваемости ВЗОМТ в определенной степени может быть следствием несвоевременной диагностики урогенитальных инфекций, обусловленной их частым субклиническим течением, использованием неадекватных методик лабораторной диагностики, а также распространенной у пациентов практики самостоятельного лечения.

В качестве диагностики возбудителей ИППП рекомендовано использовать только валидированные методы. В настоящее время в качестве метода прямого выявления возбудителя для диагностики ИППП широко используются высокочувствительные методы амплификации нуклеиновых кислот.

Формирование антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных заболеваний, безусловно, значительно ослабляет эффективность стандартных лечебных схем и диктует необходимость поиска альтернативных терапевтических подходов к терапии ИППП.

Назначение антибактериальной терапии должно опираться на результаты лабораторных данных о выявлении возбудителя. В тех случаях, когда по каким-то причинам

это сделать не представляется возможным, допускается эмпирическая терапия. Возможен также эпидемиологический подход к назначению лечения – оно рекомендуется половым партнерам инфицированного пациента, которых не удастся привлечь к обследованию [8].

Все схемы лечения, используемые для терапии сальпингита, оофорита и других ВЗОМТ, должны быть эффективны в отношении *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, поскольку отсутствие этих возбудителей в эндоцервикальном образце не исключает вызванной ими восходящей инфекции [9, 10].

Лечение должно быть начато сразу же при установлении предварительного диагноза, поскольку профилактика отсроченных осложнений зависит от раннего назначения соответствующих антибиотиков. При выборе схемы лечения необходимо учитывать ее доступность, стоимость и приемлемость для пациента.

Гонококковая инфекция, несмотря на наличие препаратов с высокой противогонококковой активностью, является трудно контролируемым заболеванием, поскольку на эпидемиологию и эффективность терапии большое влияние оказывают, с одной стороны, социальные, поведенческие и демографические факторы, с другой стороны, частое (до 90% случаев) бессимптомное течение и быстрорастущая резистентность гонококка к антибиотикам. В настоящее время для терапии гонококковой инфекции не могут быть рекомендованы пенициллины (короткого и пролонгированного действия), ампициллин, амоксициллин, ампициллин/оксациллин в связи с их низкой активностью и высокой (более 70%) резистентностью. Тетрациклин практически неактивен в отношении *N. gonorrhoeae* (уровень резистентности – 96%) и наряду с доксициклином не может быть использован для лечения гонококковой инфекции. Ципрофлоксацин активен в отношении большинства возбудителей гонореи (98% чувствительных штаммов), однако, по данным зарубежных исследований, резистентность к нему быстро нарастает, поэтому он может применяться только в качестве альтернативного препарата. Наиболее высокой антигонококковой активностью обладают цефалоспорины III поколения – цефтриаксон и макролиды – азитромицин. С учетом последних международных данных по росту резистентности гонококков к цефалоспорином и макролидам и согласно международным рекомендациям первой линией терапии гонококковой инфекции на сегодняшний день является комбинация цефтриаксона и азитромицина. Благодаря комбинированной антибиотикотерапии можно добиться не только эффективной эрадикации патогена, но и предупреждения развития его резистентности [7, 11, 12].

Существующие рекомендации Центра по контролю заболеваемости США (CDC) и Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) предлагают две основные схемы терапии неосложненной гонококковой инфекции у взрослых: комбинацию цефтриаксона 500 мг в/м и азитромицина внутрь в дозе 1 г (CDC) либо комбинацию цефтриаксона 500 мг в/м и азитромицина внутрь в дозе 2 г (IUSTI). Важно отметить, что при гонококковой инфекции другие

макролиды не эффективны, поэтому следует избегать их назначений при гонорее.

При заражении хламидийной инфекцией и исключении других возбудителей возможно однократное применение 1 г азитромицина, поскольку выделенные изоляты показывают высокую чувствительность к азитромицину. В настоящее время не выявлено ни одного клинического изолята *C. trachomatis*, устойчивого к азитромицину.

Для лечения сальпингитов и оофоритов применяют комбинированную 14-дневную терапию цефтриаксоном в/м с пульс-терапией азитромицином внутрь в дозе 1 г 2 р/сут с интервалом 7 дней или комбинацию цефтриаксона с 14-дневной схемой приема доксициклина. Данные схемы давно применяются как в РФ, так и в международной практике и остаются терапией выбора при сальпингитах и оофоритах [11, 12].

В условиях стационара могут быть использованы ступенчатые схемы лечения, в т. ч. и с применением азитромицина, когда препарат вначале назначается внутривенно, с последующим переходом на пероральную терапию. Эффективность такой терапии была доказана в ряде клинических исследований [12, 13].

При длительно текущих воспалительных процессах лечение не оказывает столь благотворного воздействия, т. к. воспаление – это полисистемное заболевание, которое поддерживается образованием провоспалительных медиаторов. Основными из них являются циклооксигеназы. Циклооксигеназа II образуется под действием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию, участвуя в синтезе простагландинов при воспалении [14].

Клинически ВЗОМТ может проявиться в любой момент течения генитальной инфекции. На характер и степень воспаления и, соответственно, на тяжесть течения и отдаленные последствия ВЗОМТ влияют бактериальная нагрузка и количество микробных ассоциаций, а также состояние иммунной системы организма хозяина. Известно, что *Chlamydia spp.* инфицирует эпителиальные клетки, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [15]. Исследователи предположили, что именно воспалительная реакция может быть ответственной за прогрессирование заболевания, особенно у людей с хроническими инфекциями.

Врожденный иммунитет служит первой линией обороны перед воздействием патогенов и зависит от распознающих рецепторов. Toll-подобные рецепторы (TLR) отвечают за индукцию цитокинов и хемокинов и активацию иммунной системы, что приводит к ликвидации агента воспаления. Было высказано предположение, что мутации генов, ответственных за активность TLR, возможно, влекут за собой прогрессирование заболевания [16, 17].

Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания. Это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказы-

вающих эффективное терапевтическое воздействие, направленное на восстановление функции нарушенного иммунного статуса человека в целом или на конкретное звено в иммунной системе, что является прямым посылом для использования иммуномодулирующих средств [18].

Основным показанием к назначению иммуномодуляторов является индуцированная или спонтанная вторичная иммунная недостаточность, клинически проявляющаяся следующими особенностями:

- склонностью к активно протекающим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частыми рецидивами и вялым течением;
- резистентностью к лечению традиционными средствами;
- преобладанием в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличием множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Выбор иммуномодуляторов должен быть определен с учетом состояния иммунной системы пациента, цели иммунофармакотерапии, иммунофармакологических свойств, эффективности и безопасности применяемого препарата, особенностей взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам (ИФН), являющимся важнейшим компонентом врожденной неспецифической защиты организма от инфекций. ИФН представляют собой семейство белков местной (аутокринной и паракринной) регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунные ответы, модулирующие процессы развития и гибели нормальных и опухолевых клеток. Резистентность организма к инфекционным заболеваниям, в т. ч. к вирусным инфекциям, во многом зависит от активности группы генов системы ИФН.

Эффекты интерферонов не прямые – активация интерферонами специфических рецепторов вызывает каскад клеточных процессов, приводящих к индукции специфических стимулируемых интерферонами генов, кодирующих синтез множества белков, которые и обеспечивают противовирусные эффекты, противоопухолевое и антипролиферативное действие ИФН. Индуцируемые интерферонами белки включают: ферменты, транскрипционные факторы, клеточные поверхностные гликопротеиды, цитокины, хемокины и другие факторы, действие которых продолжают исследовать. Продукция интерферонов клетками является преходящей, временной – «молчание» в норме гены ИФН индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов.

Примером иммуномодулятора, удачно сочетающего вышеперечисленные эффекты, является аминокоди-

дрофталазиндион натрия – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью.

Аминодигидрофталазиндион натрия обладает рядом преимуществ:

- максимальная концентрация препарата в крови определяется через 20 мин после введения;
- при внутримышечном и ректальном путях введения основные фармакологические эффекты препарата наблюдаются в течение 72 ч;
- не подвергается биотрансформации в печени;
- биодоступность при в/м и ректальном введении одинакова;
- выводится из организма в неизменном виде, в основном через почки;
- не взаимодействует с другими препаратами;
- влияет как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета.

Препарат непосредственно воздействует на регуляцию фагоцитарной и пролиферативной активности: макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток, Т-лимфоцитов, регулирует синтез эндогенных интерферонов (ИФН- α , - γ). Опосредованно влияет на продукцию антител (IgM, IgG, IgA) и их функциональную активность.

Аминодигидрофталазиндион натрия обладает противовоспалительным эффектом: обратимое (на 6–8 ч) ингибирование избыточного синтеза активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) -1, фактор некроза опухоли- α), индукция синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), что приводит к снижению степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Репарационный эффект выражается в увеличении выработки фагоцитарными клетками ростовых факторов; переносе макрофагами в очаг воспаления регенерационной информации и в результате – в ускорении процессов репарации.

Антиоксидантный эффект обусловлен обратимым (на 6–8 ч) ингибированием избыточного синтеза активированными макрофагами активных форм кислорода и оксида азота, приводящим к снижению степени оксидантного стресса в клетках и тканях, накоплению продуктов перекисного окисления липидов.

Мембранопротективный эффект проявляется опосредованно, за счет снижения оксидантного стресса, вследствие ингибирования выработки активных форм кислорода фагоцитарными клетками, что приводит к повышению устойчивости клеточных мембран и уменьшению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов.

Нами были обследованы 46 пациенток в возрасте от 24 до 41 года (средний возраст – $28,2 \pm 1,2$ года) с клиническими проявлениями и подтвержденным диагнозом хронического эндометрита по данным клинико-лабораторных методов исследования.

С целью обследования использовались клинический (анализ анамнестических данных, клинических симптомов, жалоб пациентки), гинекологический (осмотр

вульвы, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, расширенная кольпоскопия) и бактериологический (посев с определением чувствительности к антибиотикам) методы, выявление ИППП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза.

Жалобы на боли внизу живота тянущего или ноющего характера различной степени интенсивности предъявляли 32 (69,6%) пациентки. Выделения из половых путей отмечали 20 (43,5%), зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов – 15 (32,6%) пациенток.

Бимануальное обследование выявило болезненность при пальпации области матки и придатков у всех пациенток, при осмотре в зеркалах и расширенной кольпоскопии у трети пациенток были выявлены признаки цервицита.

УЗИ органов малого таза определило изменение структуры эндометрия, нарушение дифференцировки слоев: выявлялись зоны (очаги) пониженной эхогенности, неправильной формы, в зоне срединного М-эха – участки повышенной эхогенности различной величины и формы. У большинства пациенток (71,7%) отмечалось истончение эндометрия, внутриматочные синехии выявлены у 1 (2,2%) пациентки, гиперплазия эндометрия – у 3 (6,5%), полипы эндометрия – у 2 (4,3%). Пациенткам с гиперплазией, полипами и внутриматочными синехиями была рекомендована гистероскопия с диагностическим выскабливанием. Пациентки с гиперплазией, полипами и синехиями были исключены из дальнейшего наблюдения.

По результатам ПЦР-диагностики и бактериологического посева в 29,2% наблюдений были выявлены уреоплазмы (*Ur. urealiticum*, *Ur. parvum*); микоплазмы (*M. hominis*) – в 9,2%, ВПГ – в 15,2%; ЦМВ – в 10,8%; *Enterococcus faecalis* – в 45,6%; *Candida spp.* – в 39,2%; *E. coli* – в 26,1%; *Staph. epidermidis* – в 23,9%; *Staph. haemolyticus* – в 19,5%; *Streptococcus* – в 13,0%.

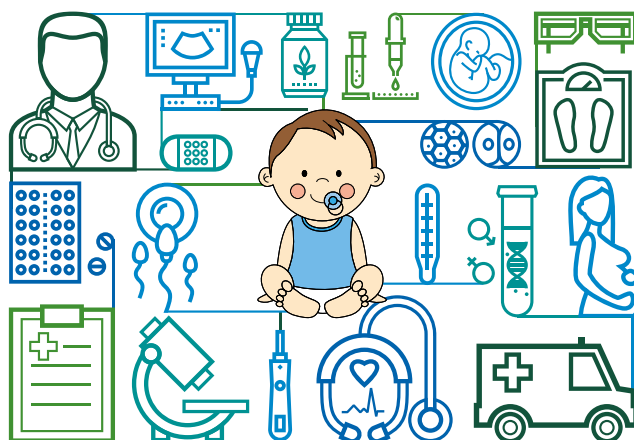
Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия позволило выявить у 28 (60,9%) пациенток признаки хронического эндометрита: уменьшение доли железистого компонента эндометрия, нарушение распределения лимфоцитов и макрофагов, уплотнение стромы, очаги фиброза.

В соответствии с результатами обследования пациенткам была назначена антибактериальная терапия длительностью 14 дней (макролиды в сочетании с метронидазолом и противогрибковыми препаратами).

Двадцати пациенткам дополнительно к антибактериальной терапии был назначен препарат аминодигидрофталазиндион натрия в виде ректальных свечей по схеме: по 1 суппозиторию 1 раз в день – 5 дней, затем по 1 суппозиторию через день, курс – 15 суппозиторияев.

Контроль эффективности лечения проводился через 4 нед. после окончания терапии. Критериями эффективности терапии явились отсутствие возбудителей инфекции в посевах, нормализация/улучшение структуры эндо-

Организатор



Технический
организатор



ОБЩЕСТВО
ПО РАЗВИТИЮ
МЕДИЦИНЫ И
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
ПАРТНЕРСТВО

16-17 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА

XIII 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!

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

Регистрация на сайте: <http://www.raspm.ru> или по почте: info@raspm.ru

Телефон для справок: 8 963 961 64 12

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ

И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования: провести анализ данных, представленных в современной литературе, о взаимосвязи хронического эндометрита (ХЭ) и невынашивания беременности. **Материал и методы:** в обзор внесены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных базах Medline, Pubmed за последние 15 лет. **Результаты:** в представленном обзоре рассмотрены данные, касающиеся диагностики ХЭ, а также патофизиологические процессы, приводящие к невынашиванию беременности. Показана роль микробного фактора, уровня цитокинов, лептинов, экспрессии металлопротеиназ, иммунного фактора, дисбиотических нарушений во влагалище.

Ключевые слова: хронический эндометрит, невынашивание беременности, цитокины, дисбиоз влагалища.

I.B. MANUKHIN, MD, Prof., N.A. SEMENSOVA, PhD in medicine, Yu.Yu. MITROFANOVA, L.Yu. LIVSHITS
 A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. of the Ministry of Health of Russia

CHRONIC ENDOMETRITIS AND HABITUAL MISCARRIAGE

Objective of the study: analysis of the data presented in the modern literature on the relationships between chronic endometritis (CE) and miscarriage. **Material and methods:** the review includes data from foreign and domestic studies published in the electronic databases Medline, Pubmed over the past 15 years. **Results:** this review analysed the data on the diagnosis of CE, and pathophysiological processes leading to habitual miscarriage. It also showed the role of the microbial factor, the level of cytokines, leptins, expression of metalloproteinases, immune factor, dysbiotic disturbances of vaginal microflora.

Keywords: chronic endometritis, habitual miscarriage, cytokines, vaginal dysbiosis.

Невынашивание беременности – одна из важнейших проблем репродуктивной медицины, доля данного осложнения беременности остается неизменной и составляет около 20% [1] всех желанных беременностей, что обуславливает необходимость более детального изучения его причин и их профилактики еще до этапа планирования беременности.

Исследования, посвященные изучению этиопатогенетических аспектов репродуктивных потерь, свидетельствуют о том, что в качестве одной из основных причин прерывания беременности необходимо рассматривать воспалительный процесс в эндометрии [2–5]. Хронический эндометрит (ХЭ) является фактором, определяющим целый комплекс разнообразных нейрогормональных расстройств, репродуктивных нарушений, которые в подавляющем числе наблюдений становятся причиной последующих невынашиваний, осложненного течения беременности и родов, бесплодия и неудовлетворительных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий [5–7].

Частота ХЭ, по данным отечественных авторов, варьируется в значительном диапазоне – от 0,2 до 66,3%, причем до 88% больных составляют женщины репродуктивного возраста, обуславливая возможные причины невынашивания беременности среди данной группы. Стоит также учитывать тот факт, что на долю неразвивающейся беременности приходится 45–80% всех случаев ранних репродуктивных потерь [2–4].

Раннее начало половой жизни, различные инвазивные вмешательства, инфекции детского возраста, инфицирование генитального тракта (дисбиотические наруше-

ния, инфекции мочевыводящих путей), отягощенный акушерский и гинекологический анамнез являются основными факторами риска возникновения ХЭ и свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ХЭ в последние годы [8]. Из приведенных данных следует, что основную долю пациенток с воспалительным процессом в эндометрии составляют пациентки с длительно персистирующей инфекцией и, соответственно, высоким инфекционным индексом.

Последнее десятилетие характеризуется не только сменой возбудителей генитальной инфекции (лидирующие позиции занимают представители условно-патогенной микрофлоры), но и изменением клиники воспалительных процессов (первично-латентное течение с формированием ХЭ, без клинических проявлений).

По данным Н.А. Семенцовой [5], исследования микрофлоры полости матки, цервикального канала и влагалища у 66 (60%) пациенток с ХЭ выявили смешанную бактериальную инфекцию, схожую по видовому составу. У остальных пациенток (44 (40%)) с данной патологией была определена вирусно-бактериальная инфекция эндометрия, отличная от микрофлоры нижних отделов половых путей. У пациенток с ХЭ в стадии обострения был отмечен положительный рост патогенной облигатной анаэробной флоры в 34,8% случаев, доля микоплазмы составляла 18%, уреаплазмы – 16,7%.

По данным другого проспективного исследования, включавшего 388 женщин с подтвержденным эндометритом, доля условно-патогенных бактерий составила 58%, уреаплазма обнаруживалась в 10% случаев, хламидии – в 2,7% [9].

Этиологию процесса подтверждают и многочисленные исследования Cicinelli et al., проанализировавших истории болезни 360 женщин ретроспективно [10]. Процессы воспаления постоянно происходят в нормальном эндометрии. Специфические клеточные изменения, которые происходят во время так называемого периода окна имплантации (между 19 и 23 днями цикла), включают в себя и трансформацию фибробласт-зависимых стромальных клеток эндометрия в децидуальные клетки, и появление большого апикального выпячивания и микроворсинок на люминальном эпителии. Параллельно в модуляции принимают участие цитокины, ростковые факторы, факторы транскрипции, простагландины и молекулы адгезии. Малейший дисбаланс в работе этих систем может привести к нарушению образования необходимых белков и дальнейшему бесплодию [11, 12].

Как уже было сказано, имплантация характеризуется высвобождением большого количества эндометриальных цитокинов, простагландинов и лейкоцитов. Этот градиент хемокинов и цитокинов, по сути, выступает в роли ориентира для бластоцисты, чтобы успешно взаимодействовать со слизистой матки [13]. Высокие уровни цитокинов, в частности IL-6, LIF, IL-8, необходимы и для нормального развития трофобласта и затем плаценты. Макрофаги как клетки воспаления вместе с децидуальными клетками способны, в свою очередь, вырабатывать новые цитокины и хемокины для обеспечения нормальных процессов ремоделирования тканей и ангиогенеза. Макрофаги играют важнейшую роль в процессе инвазии трофобласта и, предположительно, могут играть ключевую роль в «процессах очищения» при апоптозе трофобласта на различных сроках беременности [14].

Стоит также отметить, что одним из факторов нарушения формирования плодного яйца является сниженная экспрессия металлопротеиназ 2,9, ОСФК-бета наряду с повышением воздействия ингибитора металлопротеиназ TIMP-1/2. Инвазия клеток трофобласта, являющаяся важнейшим этапом во время имплантации плодного яйца и плацентации, регулируется уровнем металлопротеиназ. В работе R. Nissi et al. [15] показано, что уменьшение сывороточных уровней MMP-9 и MMP-9/TIMP2 было сопряжено с увеличением числа спонтанных аборт, в то же время другие анализируемые показатели, в частности уровни обеих фракций ингибиторов металлопротеиназ, не имели диагностического значения. Также есть исследования, указывающие на повышение ингибиторов металлопротеиназ у женщин с ХЭ. Некоторые ученые считают, что сниженная экспрессия металлопротеиназ является процессом, приводящим либо уже являющимся следствием ремоделирования слизистой матки, что также объясняет возможность невынашивания беременности.

В то же время одну из ключевых ролей в процессе нормального развития плодного яйца играет наличие хронического воспаления.

ХЭ представляет собой патологический процесс воспалительной этиологии, приводящий к нарушению нормальной сосудистой архитектоники вследствие инфильтрации клетками воспаления. Воспалительный инфильтрат

может быть как поверхностным, так и проникать вглубь стромы, обычно он представляет собой конгломераты нейтрофилов и плазматических клеток, а также лимфоидные агрегаты или субэпителиальные кровоизлияния [16].

По данным Cicinelli et al. [10], при гистологическом исследовании следует обратить внимание на отек стромы, увеличение ее плотности, наличие плеоморфного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток. Столь бурная реакция иммунной системы возникает в ответ на действие чужеродного микробного агента. Ошибочно предполагать, что к нарушению микробиотопа эндометрия причастны гонококки и хламидийная инфекция; несмотря на возможность такого заражения, ее частота низка – всего около 30%, даже среди пациентов из группы риска. Наиболее типичными возбудителями эндометрита являются условно-патогенные бактерии и *Ureaplasma urealiticum*. Причем невынашивание обычно возникает у пациенток с полимикробной инфекцией, т. е. с высоким микробным индексом, а смешанная бактериально-вирусная инфекция наблюдается почти у 66% [8].

Нарушения кровообращения и процессов ангиогенеза являются также следствием постоянного воспалительного процесса. Наблюдаются ишемия и гипоксия тканей, процессы склероза сосудов в пролиферативную фазу воспаления.

Особенно важными кажутся процессы активации тромбоцитов и протромбиназы, что ведет к инфарктам трофобласта и может вызвать его отслойку. Даже в случае сохранения беременности эти процессы приводят к возникновению плацентарной недостаточности [8].

Сам воспалительный процесс приводит к развитию ремоделирования тканей матки, в т. ч. и за счет количественного дисбаланса необходимых для нормального функционирования матки медиаторов и факторов роста. Это приводит к развитию коллагеноза и нарушению функционирования железистого аппарата матки за счет его постепенной атрофии [17].

Лептин, фактор некроза опухоли, миелопероксидаза и IL-2 приводят к снижению рецептивности эндометрия [18]. Слабая рецептивность эндометрия, в свою очередь, является одним из факторов, приводящих к неадекватной реакции на эндогенный прогестерон и к дальнейшему развитию патологического процесса, нарушению секреторной активности эндометрия. В норме под влиянием половых гормонов эпителий и строма эндометрия подвергаются ремоделированию, что является необходимым условием для имплантации бластоцисты. Морфологические изменения, происходящие в клетках эндометрия при снижении его рецепции, также могут быть причиной неадекватного функционирования слизистой. К ним относятся: нарушения белковообразовательной функции ядра и цитоплазмы за счет недоразвития синтезирующих комплексов, снижение содержания гликогена и митохондрий, что приводит к энергетическому дефициту. Недостаток пластического и энергетического материала и приводит к дальнейшему дефекту секреторной

трансформации. Основной лечебной тактикой при развитии снижения рецептивности является назначение препаратов, направленных на восстановление баланса половых стероидов, и препаратов, влияющих на гормональный метаболизм [19–21].

У женщин, страдающих невынашиванием и ХЭ, в слизистой оболочке матки были найдены сниженная экспрессия TGF-бета и желатиназ. TGF-бета (трансформирующий ростковый фактор бета) – необходимый для нормальной жизнедеятельности белок, контролирующий пролиферацию и дифференцировку клеток. Роль данного фактора в развитии спонтанных абортс обсуждается. По некоторым данным, сниженная экспрессия TGF может приводить к развитию хореокарциномы [22] за счет своей способности блокировать G1-фазу клеточного цикла и, таким образом, тормозить развитие клеток с атипией. С другой стороны, в исследовании Hadinedoushan [23] не было показано достоверных различий между уровнем TGF в сыворотке и развитием спонтанных абортс.

Важной проблемой в лечении ХЭ является состояние вторичного иммунодефицита, которое характерно для женщин с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными нарушениями. По данным И.Н. Данусевич [24] и соавт., у пациенток с ХЭ было найдено статистически значимое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с таковой в группе практически здоровых женщин. Еще более значимым неблагоприятным прогностическим признаком стало обнаружение снижения всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Таким образом, у пациенток с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными нарушениями, наблюдаются высокая вероятность реинфекции, что может осложнить течение основного заболевания, а также возможность заболевания другими вторичными инфекциями, что тоже может быть причиной трудностей в терапии.

Изменения иммуноморфологического профиля эндометрия, возникающие при хроническом воспалительном процессе, также могут приводить к невынашиванию беременности и бесплодию. В работах Г.Т. Сухих, В.М. Сидельниковой [2] показана роль возникающей недостаточности лютеиновой фазы, что ведет к неадекватной реакции органа на прогестерон ввиду тех изменений, что уже обсуждались выше, либо к его неадекватной продукции. Недоразвитие желез и стромы наравне с энергодифицитом приводит к нарушению развития плодного яйца. Большие гранулярные лимфоциты или децидуальные NK-клетки являются самой многочисленной клеточной популяцией в эндометрии, но при эндометрите происходит их значительное увеличение. NK-клетки эндометрия являются одним из важнейших факторов иммунной защиты вследствие продуцирования медиаторов воспаления, усиления воспалительного ответа макрофагов, участия в защите эмбриона от антител матери за счет изоляции его антигенов. По данным Gao и Wang, у пациенток со спонтанным абортс происходит увеличение уровня NK-клеток и CD4(+)T-лимфоцитов, соотношения T1/T2, в то время как уровень CD8(+) популяции T-клеток – низкий. Предполагается, что данные показате-

ли могут быть использованы в качестве маркера у женщин с наличием факторов риска прерывания беременности [25].

Воздействие активных форм кислорода за счет активной деятельности макрофагов может способствовать перекисному окислению липидов клеточных мембран и дальнейшему окислительному стрессу, приводящему к гибели клеток. Было установлено, что у женщин с ХЭ наблюдается снижение общей антиоксидантной активности почти в 1,5 раза по сравнению с практически здоровыми, одновременно с этим происходит накопление продуктов перекисного окисления: кетодиенов и сопряженных диенов (их количество выше в 1,4 раза по сравнению с таковым у практически здоровых женщин), малонового диальдегида – в 1,3 раза [26].

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является проведение гистероскопии с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала.

MPT также является надежным методом, позволяющим в том числе дифференцировать гипертрофические и атрофические формы ХЭ, получить данные об изменении миометрия.

Из лабораторных методов исследования весомое значение имеют снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, Ki-67, выраженное снижение соотношения Bcl-2/Bax на фоне усиленной экспрессии TФР-β1 [5].

Следует отметить появление нового маркера – альфа-2-микроглобулина или гликоделина. Интересно, что у пациенток с невынашиванием уровни гликоделина ниже. При невынашивании на фоне недостаточности лютеиновой фазы цикла показатели гликоделина еще больше кратно уменьшаются [8].

Стоит принять во внимание, что нарушение влагалищной микрофлоры не обязательно сопровождает ХЭ, но его доля все-таки высока, составляя приблизительно 40%. По данным Е.А. Кунгурцевой [27], у 53% женщин с бесплодием и невынашиванием беременности было определено отсутствие роста лактобактерий на специальных питательных средах. Нарушение нормального биотопа влагалища, возникшее как предиктор или, наоборот, как следствие воспалительного процесса, может усугублять и основное заболевание, и его возможные осложнения, что говорит о необходимости восстановления нормальной микрофлоры [27].

Проанализировав современную литературу по данной проблеме, стоит отметить большое разнообразие методов диагностики, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к столь актуальной и распространенной проблеме, как ХЭ.

Появляются новые диагностические исследования, позволяющие верифицировать диагноз, исключить повторные внутриматочные вмешательства, а также предупредить возникновение ХЭ после данных операций. Таким образом, в настоящее время остаются актуальными и необходимыми вопросы совершенствования диагностики, в т. ч. с использованием иммуногистохимических исследований.

Спорным остается подход к терапии ХЭ, которая должна быть патогенетически обоснованной, адекватной и достаточно длительной. Поиск новых методов лечения, использование новых технологий предгравидарной подготовки у пациенток с верифицированным

ХЭ позволяют улучшить прогноз при последующих беременностях.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Акушерство и гинекология*, 2002, 2: 4-7./ Kulakov VI. Reproductive health of the population of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2002, 2: 4-7.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М., 2010. 534 с. /Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Habitual miscarriage. M., 2010. 534 p.
- Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмуродова. М.: Status praesens, 2009. 480 с. /Early pregnancy (2nd ed., Edited by Radzinsky VE, Orazmuradova AA. M: Status praesens, 2009. 480 p.
- Carp HJ. Intravenous immunoglobulin: effect on infertility and recurrent pregnancy loss. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2007, 9(12): 877-880.
- Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь. Дисс. кандидата медицинских наук. М., 2013. /Sementsova NA. Clinical and morphological aspects of early reproductive losses. Diss. of PhD in medicine. M., 2013
- Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 93: 437-441.
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril*, 2009, Apr: 9-11.
- Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. *Вятский медицинский вестник*, 2013, 1./ Plyasunova MP, Khlybova SV. Chronic endometritis as one of the actual problems in modern gynecology. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*, 2013, 1.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*, 2008 Mar, 89(3).
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*, 2014 May, 21(5).
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF III, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences*, 2009, 16: 206-215.
- Wang H & Dey SK. Road map to embryo implantation: clues from mouse models. *Nature Reviews. Genetics*, 2006, 7: 185-199.
- Kelly RW, King AE & Crichtley HO. Cytokine control in human endometrium. *Reproduction*, 2001, 121: 3-19.
- Renaud SJ & Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunological Investigations*, 2008, 37: 535-564.
- Nissi R, Talvensaaari-Mattila A, Kotila V, Niinimäki M, Järvelä I, Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013 Jan 15.
- Ross JDC. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect*, 2004 Aug.
- Kovalenko VL, Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kazachkova EA. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis. *Arkh Patol*, 2009 Sep-Oct.
- Galgani M, Insabato L, Cali G, Della Gatta AN, Mirra P, Papaccio F, Santopalo M, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Matarese G, Beguinot F, De Placido G, Ulianich L. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2015 Jun.
- Lea RG, Oliver SS. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction*, 2007, 134(3): 389-404.
- Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Update*, 2008, 14(1): 27-35.
- Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень СО РАМН*, 2014, 34(2): 29-33. /Marinkin IO, Nepomnyashchikh DL, Kuleshov VM, Ilizarova NA, Semchenko TO, Aidagulova SV. Ultrastructural research of the endometrium receptivity in conditions of pre-conceptional preparation in habitual miscarriage. *Byulleten SO RAMN*, 2014, 34 (2): 29-33.
- Tan Y, Xu Q, Li Y, Mao X, Zhang K. Crosstalk between the p38 and TGF- β signaling pathways through T β RI, T β RII and Smad3 expression in placental choriocarcinoma JEG-3 cells. *Oncol Lett*, 2014 Sep, 8(3): 1307-1311.
- Hadinedoushan H, Abbasirad N, Aflatoonian A, Eslami G. The serum level of transforming growth factor beta1 and its association with Foxp3 gene polymorphism in Iranian women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Fertil (Camb)*, 2015 Mar, 18(1): 54-59.
- Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2012, 3: 72-74. /Danusevich IN, Kozlova LS, Suturaeva LV, Ilyin VP, Beketova IS. The state of the main components of the immune system in women with reproductive disorders against the background of chronic endometritis and in its absence. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2012, 3: 72-74.
- Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genet Mol Res*, 2015 Dec 22, 14(4).
- Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Фундаментальные исследования*, 2013, 9-5. /Kolesnikova LI, Danusevich IN, Kurashova NA, Suturaeva LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2013, 9-5.
- Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., Джиоев Ю.П. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2013, 3: 43-48. /Kungurtseva EA, Leshchenko OYa, Danusevich IN, Popkova SM, Shabanova NM, Nemchenko UM, Dzhiyev YuP. Vaginal microecology in women with nonspecific genital inflammatory diseases and reproductive disorders. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, 3: 43-48.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ

ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Магний – уникальный микроэлемент в организме человека, необходимый для адекватного функционирования всех органов и систем. Во время беременности потребность в магии существенно возрастает, что обусловлено функционированием системы «мать – плацента – плод», внутриутробным ростом и развитием плода. Гипомагниемия у матери во время беременности ассоциирована с повышенным риском развития плацентарной недостаточности, задержки роста плода, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, а также преэклампсии. Учитывая высокую распространенность магниевого дефицита среди беременных (до 81,2%), необходимо своевременно проводить оценку магниевого статуса у всех беременных и при необходимости своевременно проводить терапию, направленную на восполнение магниевого дефицита. С целью лечения дефицита магния рекомендуется применять препараты органических солей магния, и в частности цитрат магния, – он обладает самой высокой растворимостью и биодоступностью.

Ключевые слова: дефицит магния, беременность, цитрат магния.

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

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

MAGNESIUM SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY

Magnesium is a unique microelement in the human body which is necessary for all organs and systems to be sustained. During pregnancy, the need for magnesium is significantly increased due to functioning of the mother-placenta-fetus system, the intrauterine growth and development of the fetus. Maternal hypomagnesemia during pregnancy is associated with an increased risk of placental insufficiency, delayed fetal growth, threatened abortion, premature birth, gestational diabetes, and pre-eclampsia. Given the high prevalence of magnesium deficiency among pregnant women (up to 81.2%), it is necessary to conduct a timely assessment of the magnesium status of all pregnant women and, if necessary, to conduct timely therapy aimed at replenishing the magnesium deficiency. In the treatment of magnesium deficiency we would recommend organic magnesium salts, such as magnesium citrate, as it has the highest solubility and bioavailability.

Keywords: magnesium deficiency, pregnancy, magnesium citrate.

Магний – один из важнейших микроэлементов в организме человека. Он является кофактором более 600 ферментативных реакций и необходим для синтеза нуклеиновых кислот и белков, выработки АТФ, утилизации глюкозы. Магний участвует в нормальном функционировании нервной и сердечно-сосудистой систем, в регуляции сосудистого тонуса и возбудимости сердечной мышцы, а также в функционировании мышечной ткани и остеогенезе [1].

Наибольшее количество магния находится в костной и мышечной тканях. В плазме крови и эритроцитах находится менее 1% от общего количества магния. Около 60% сывороточного магния находится в ионизированном виде, оставшаяся часть связана с протеинами, фосфатами и цитратами [2].

Физиологическая суточная потребность в магии для взрослых составляет 5 мг на 1 кг веса [3].

Главные источники магния – это бобовые и злаковые, шпинат, а также орехи и шоколад. Однако в большинстве перечисленных продуктов имеется много кальция, натрия и фосфора, которые препятствуют абсорбции магния.

По данным различных источников, магниевый дефицит в популяции достигает 14,5% [4, 5]. Однако следует учитывать, что полученные данные основаны на измерении магния в сыворотке крови и могут быть недостоверны. Снижение уровня магния плазмы крови может компенсироваться за счет выведения магния, например,

из костной ткани. Измерение уровня магния в красных клетках крови представляет более достоверную информацию об уровне внутриклеточного магния. «Золотым стандартом» является тест нагрузки магием. В течение 24 ч от начала 8-часового внутривенного введения расчетной дозы магния осуществляется сбор мочи с последующим вычислением объема удержанного в организме магния. Однако данный метод более затратный и реже используется в клинической практике [1, 6].

Выделяют первичный и вторичный дефицит магния. Первичный (латентный) дефицит магния связан с генными мутациями, приводящими к нарушению трансмембранного обмена магния. Вторичный дефицит магния в организме может быть обусловлен различными заболеваниями (гастроэнтерит, нефротический синдром, гиперкортицизм и др.), приемом лекарственных препаратов (диуретики, цитостатики, эстроген-содержащие лекарственные средства), а также условиями жизни, такими как хронический стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, беременность и лактация [7, 8].

Во время беременности потребность в магии возрастает в 1,5–2 раза, что в большей степени обусловлено функционированием плаценты, внутриутробным ростом и развитием плода, а также повышением уровня эстрогенов и альдостерона.

По данным исследований отечественных авторов, распространенность дефицита магния среди беременных

женщин в России достигает 80,9–81,2% по общей оценке уровня магния в плазме крови (меньше 0,7 ммоль) [3, 9].

Известно, что в митохондриях содержится более 70 магнийзависимых белков, большинство из них ферменты, которые регулируют энергетический метаболизм, восстановление ДНК, выживание клеток и митохондрий, а также участвуют в метаболизме микронутриентов, биосинтезе белков и поддержании противовирусного иммунитета. Клетки плаценты содержат максимальное количество митохондрий, дефицит магния в которых негативно сказывается на их функционировании [10].

Наиболее полно к настоящему моменту изучен вопрос эффективности применения неорганических солей магния в акушерстве. При преждевременных родах в плазме крови плодов отмечается повышение уровня матричных металлопротеиназ-9, способных нарушать целостность гематоэнцефалического барьера и, таким образом, потенцировать проникновение воспалительных цитокинов в головной мозг и его повреждение

Наиболее полно к настоящему моменту изучен вопрос эффективности применения неорганических солей магния в акушерстве. При преждевременных родах в плазме крови плодов отмечается повышение уровня матричных металлопротеиназ-9, способных нарушать целостность гематоэнцефалического барьера и, таким образом, потенцировать проникновение воспалительных цитокинов в головной мозг и его повреждение [11]. Сульфат магния, широко применяемый в акушерстве с целью профилактики неврологических осложнений у плода при преждевременных родах, снижает активность матричных металлопротеиназ-9 и, таким образом, оказывает нейропротективный эффект [12]. Значительное количество исследований доказывает снижение риска и предотвращение развития детского церебрального паралича на фоне терапии сульфатом магния при преждевременных родах с целью нейропротекции [13]. Также доказано, что назначение сульфата магния при преждевременных родах значительно снижает риск развития кровоизлияния в мозг у недоношенного новорожденного [14]. Кроме того, изучено и показано нейропротекторное действие сульфата магния с целью профилактики и лечения эклампсии у беременных женщин за счет предупреждения процессов нейровоспаления и отека головного мозга [15].

В то же время к настоящему моменту патогенез одного из тяжелейших осложнений беременности – преэклампсии изучен недостаточно. Однако наиболее актуальной принята теория эндотелиальной дисфункции. Магний обладает антиоксидантным действием, активирует выработку оксида азота и простаглицлина, препятствуя, таким образом, развитию эндотелиальной дисфункции. Он является дезагрегантом и умеренным антикоагулянтом [16, 17]. Во время беременности изменяется регуля-

ция гомеостаза магния в организме, усиливается его экскреция с мочой, что также может приводить к повышению артериального давления [1, 18, 19]. Значительное количество исследований подтверждает снижение уровня магния в плазме крови и эритроцитах у женщин с преэклампсией в сравнении с группой контроля [1].

Кроме того, в недавних исследованиях показано снижение концентрации ионов магния в ткани головного мозга, определенное методом фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии, у беременных женщин с преэклампсией в сравнении с небеременными и здоровыми беременными женщинами ($p = 0,04$). Исследователи подчеркнули, что среди беременных с преэклампсией зрительные нарушения появлялись у беременных с более низким содержанием внутриклеточного магния. Следует отметить, что авторами не найдено достоверных отличий по уровню магния в плазме крови во всех группах [20].

Учитывая вышесказанное, отечественными и зарубежными авторами проведено множество исследований и доказано снижение частоты развития и тяжести преэклампсии на фоне комплексной профилактики с использованием препаратов магния [17, 18, 21].

Магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина и является кофактором большинства ферментов углеводного обмена. Дефицит магния способствует усилению резистентности к инсулину [1, 6]. Установлено, что у беременных с гестационным сахарным диабетом уровень магния в плазме крови значительно ниже, чем у здоровых беременных [1, 22]. Зарубежные авторы в своем контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании показали значительную эффективность применения препаратов магния с целью лечения беременных с гестационным сахарным диабетом. Все женщины на момент начала исследования испытывали дефицит магния. Через 6 нед. лечения женщины, принимавшие препарат магния, показали значительно лучшие цифры глюкозы в плазме крови натощак ($p < 0,001$), а также концентрации инсулина в сыворотке крови в сравнении с группой контроля ($p = 0,001$) [23].

Учитывая актуальность проблемы влияния дефицита магния на течение беременности и родов, значительное количество исследований проводится на моделях животных. Таким образом, к настоящему моменту доказано, что гипомagneзиемия у матери приводит к нарушению функции плаценты, фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, задержке роста и развития плода [24, 25]. Магнийдефицитное состояние в период беременности значимо приводит к повышению до- и постимплантационной гибели плодов, снижает их массу и размеры [26]. Кроме того, доказано, что гипомagneзиемия у матери во время беременности приводит к нарушениям памяти у потомства [27]. В то же время прием препаратов магния во время беременности значительно снижает риск развития синдрома задержки роста плода, а также уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и плаценте [28].

В настоящее время доказано снижение риска невынашивания, плацентарной недостаточности, угрозы преры-

вания беременности, преэклампсии, преждевременных родов, а также задержки роста плода на фоне дотации препаратов магния в период предгравидарной подготовки и во время беременности [29, 30].

Кроме того, оправданно назначение препаратов магния при мигрени во время беременности. Механизм развития головной боли при мигрени может быть связан с нарушением внутриклеточного взаимодействия магния и кальция, а также сосудистым спазмом, обусловленным магниевым дефицитом. Эффективность и безопасность терапии мигрени препаратами магния доказана в ряде клинических исследований [31, 32].

Одним из перспективных направлений в применении препаратов магния может стать его использование при идиопатической инфантильной артериальной кальцификации (ИАК) у плода на этапе внутриутробного развития. ИАК представляет собой редкое заболевание, характеризующееся генерализованным кальцинозом внутренней и мышечной оболочек артерий у детей, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. До 85% таких детей погибает в первом полугодии. Исследователи показали значительное снижение эктопической минерализации, а также ее отсутствие у потомства, матери которых во время бере-

менности и кормления грудью получали диету с повышенным содержанием магния (в 5 раз выше рекомендованного) [33].

Таким образом, учитывая высокую распространенность магниевых дефицита у беременных, а также доказанное отрицательное его влияние на течение беременности и родов, необходимо проводить оценку наличия или отсутствия дефицита магния всем женщинам, обращающимся за акушерско-гинекологической помощью. С этой целью могут применяться стандартизированные опросники, биохимический анализ содержания магния в сыворотке крови, а также другие доступные методы [34].

Своевременное восполнение магниевых дефицита способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии. С целью своевременного лечения дефицита магния особое внимание следует уделить его органическим солям, и в частности цитрату магния. Он характеризуется самой высокой растворимостью среди органических и неорганических солей магния, что в значительной степени обуславливает высокую биодоступность ионов магния [35].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydazhvia G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H. and Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr. Rev.*, 2016, 74(9): 549–557.
2. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.*, 1999, 1: 42–46./ Kosheleva N.G. The role of hypomagnesemia in obstetric pathology and methods of its correction. *Vestn. Ros. Ass. Akushin-gin.*, 1999, 1: 42–46.
3. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*, 2014, 6: 33–40./ Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Jobava E.M. The results of a study of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 6: 33–40.
4. Schimatschek HF and Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.*, 2001, 14(4): 283–290.
5. Kieboom BCT, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, and Hoorn EJ. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis.*, 2015, 66(5): 775–782.
6. Мухин А. Гипомagneмия и сахарный диабет. *РМЖ*, 1997, 3: 9./ Mukhin A. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *RMJ*, 1997, 3: 9.
7. 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./ Gromova OA, Serov V.N., Torshin I.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of administration and modern views. *Trudnyy Patsient*, 2008, 8: 10–15.
8. Серов В.Н., Михайлова О.И., Вересова А.А., Тютюнник В.Л. Лечение и профилактика дефицита магния у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2013, 12(2): 61–66. Serov V.N., Mikhailova O.I., Veresova A.A., Tyutyunnik V.L. Treatment and prevention of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2013, 12 (2): 61–66.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(5): 25–35./ Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Jobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2012, 11 (5): 25–35.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Громов А.Н., Калачева А.Г. Систематический анализ магниезависимых митохондриальных белков. *Кардиология*, 2014, 9: 86–92./ Gromova OA, Torshin I.Yu., Rudakov KV, Gromov AN, Kalacheva AG. Systematic analysis of magnesium-dependent mitochondrial proteins. *Kardiologiya*, 2014, 9: 86–92.
11. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, Mazor M, Maymon E, Berry S. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002, 187(5): 1125–1130.
12. Dolinsky BM, Ippolito DL, Tinnemore D, Stallings JD, Zelig CM, and Napolitano PG. The effect of magnesium sulfate on the activity of matrix metalloproteinase-9 in fetal cord plasma and human umbilical vein endothelial cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, 203(4): 371.e1–371.e5.
13. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, Marret S, and Doyle LW. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.*, 2017, 14(10): 1–24.
14. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB, Group LI, and Diego S. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. *J Pediatr.*, 2016, 178: 68–74.
15. Li X, Han X, Yang J, Bao J, Di X, Zhang G, and Liu H. Magnesium Sulfate Provides Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema. *Mol. Neurobiol.*, 2017, 54(10): 7938–7948.
16. Джобава С.Ж., Ильина И.Ю., Чикишева А.А., Судакова Г.Ю., Даниелян С.Ж., Доброхотова Ю.Э. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности: роль магния: эффективность терапии и сочетанные эффекты. *Гинекология*, 2012, 14(5): 55–60./ Jobava SZh, Ilyina IYu, Chikisheva AA, Sudakova GYu, Danielyan SZh, Dobrokhotova YuE. New approaches to the correction of thrombophilic disorders in hemostasis during pregnancy: the role of magnesium: efficacy of therapy and combined effects. *Ginekologiya*, 2012, 14 (5): 55–60.
17. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2013, 13(4): 74–78./ Sidorova IS, Unanyan AL. Complex prevention of preeclampsia in pregnant women at high-risk with the use of organic magnesium salts in combination with pyridoxine. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2013, 13 (4): 74–78.
18. Bullarbo M, Ödman M, Nestler A, Nielsen T, Kolisek M, Vormann J, and Rylander R.

- Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: A randomised placebo control trial. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013, 288(6): 1269–1274.
19. Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia - A review. *Pregnancy Hypertens.*, 2014, 4(2): 146–149.
 20. Nelander M, Weis J, Bergman L, Larsson A, Wikstrom AK, and Wikstrom J. Cerebral magnesium levels in preeclampsia; A phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Am. J. Hypertens.*, 30(7): 667–672, 2017.
 21. Makrides M and Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst. Rev.*, 2001, 4: CD000937.
 22. Tasdemir UG, Tasdemir N, Kilic S, Abali R, Celik C, and Gulerman HC. Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2015, 79(1): 19–24.
 23. Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, Foroozanfar F, Bahmani F, Heidarzadeh Z, Benisi-kohansal S, Surkan PJ, and Esmailzadeh A. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind. *Am J Clin Nutr.*, 2015: 222–229.
 24. Schlegel RN, Cuffe JSM, Moritz KM, and Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*, 2015, 36(7): 750–758.
 25. Rosner JY, Gupta M, McGill M, Xue X, Chatterjee PK, Yoshida-Hay M, Robeson W, and Metz CN. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function. *Placenta*, 2016, 39: 87–93.
 26. Спасов А.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Текутова Т.В., Коржова Т.М., Гетманенко А.Ю. Влияние алиментарного дефицита магния на процессы эмбрио- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальном периоде развития плодов крыс. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 2016, 198(10): 82–86. / Spasov AA, Bugaeva LI, Lebedeva SA, Tekstova TV, Korzhova TM, Getmanenko AYU. Impact of alimentary magnesium deficiency on the embryo and fetogenesis processes recorded in the antenatal period of fetal development in rats. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2016, 198 (10): 82–86.
 27. Schlegel RN, Spiers JG, Moritz KM, Cullen CL, Björkman ST, and Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. *Behav. Brain Res.*, 2017, 328(2016 December): 39–47.
 28. Roman A, Desai N, Rochelson B, Gupta M, Solanki M, Xue X, Chatterjee PK, and Metz CN. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013, 208(5): 383.e1–383.e7.
 29. Николаева Л.Б., Макария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология*, 2013, 11: 79–82. / Nikolaeva LB, Makatsaria AD, Shestopalova EA, Prosvetova AA. The role of magnesium preparations in improving outcomes of the first pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2013, 11: 79–82.
 30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Калачева А.Г. Метаанализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*, 2014, 10: 33–40. / Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Kerimkulova NV, Limanova OA, Kalacheva AG. Meta-analysis of the efficacy and safety of the use of organic magnesium salts in obstetric practice. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 10: 33–40.
 31. Рунихина Н.К., Орехов А.Б. Мигрень и беременность: частный пример течения заболевания. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 12: 44–48. / Runikhina NK, Orekhov AB. Migraine and pregnancy: a particular example of the course of the disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 12: 44–48.
 32. Tarighat Esfajani A, Mahdavi R, Ebrahimi Mameghani M, Talebi M, Nikniaz Z, and Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012, 150(1–3): 42–48.
 33. Kingman J, Uitto J, and Li Q. Elevated dietary magnesium during pregnancy and postnatal life prevents ectopic mineralization in Enpp1asj mice, a model for generalized arterial calcification of infancy. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38152–38160.
 34. Резолюция Национального совещания Мультидисциплинарный подход к коррекции магни-дефицитных состояний. *Акушерство и гинекология*, 2015, 11: 131. / Resolution of the National Meeting. Correction of magnesium-deficient conditions through multidisciplinary approach. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 11: 131.
 35. Прокопович О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А., Адамян Л.В., Грачева О.Н. Перспективы использования растворимых органических солей магния. *Медицинский совет*, 2015, 11: 90–96. / Prokopovich OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Gromova OA, Adamyan LV, Gracheva ON. Prospects for using soluble organic magnesium salts. *Meditinskiy Sovet*, 2015, 11: 90–96.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



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

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

- 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

С.В. АПРЕСЯН, д.м.н., профессор, В.И. ДИМИТРОВА, к.м.н., С.А. ПАПОЯН, к.м.н., В.А. ЛЮБЕШКИНА, О.А. СЛЮСАРЕВА, к.м.н.
Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА

В ВЫБОРЕ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Венозные тромбозы являются достаточно редким осложнением послеродового периода. Однако занимают устойчивые позиции в структуре материнской смертности в мире, относясь к так называемой группе неуправляемых причин. Нами проведен ретроспективный анализ родов у родильниц, поступивших в отделение сосудистой хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с венозными тромбозными осложнениями в период 2015–2017 гг. В результате выявлены наиболее значимые факторы риска послеродовых венозных тромботических осложнений. Эти факторы риска должны быть тщательно рассмотрены с целью выбора метода тромбопрофилактики в послеродовом периоде.

Ключевые слова: тромбозы, послеродовой период, бемипарин.

S.V. APRESYAN, MD, Prof., V.I. DIMITROVA, PhD in medicine, S.A. PAPOYAN, PhD in medicine, V.A. LIUBESHKINA, O.A. SLYUSAREVA, PhD in medicine
City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow Healthcare Department, Moscow

SIGNIFICANCE OF RISK FACTORS IN THE PREVENTION OF POSTPARTUM VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE

Venous thromboembolism is a rare complication of the postpartum period. However, it holds a stable position in the maternal mortality pattern throughout the world, classified as the so-called group of beyond control causes. We have conducted a retrospective analysis of labour in puerperas, who were admitted to the Vascular Surgery Department of Inozemtsev State Clinical Hospital with venous thromboembolic complications in the period from 2015 to 2017. The analysis identified the most significant risk factors for postpartum venous thrombotic complications. These risk factors should be carefully examined to choose a thromboprophylaxis method in the postpartum period.

Keywords: thrombosis, postpartum period, bempirarin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблемы своевременной диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) являются одной из актуальных проблем современного акушерства. В структуре причин материнской смертности, хоть и не первостепенное место, занимает акушерская эмболия [1]. Материнская смертность составляет 0,1 на 100 000 родов при вагинальном родоразрешении и в 10 раз выше (1–1,6 на 100 000) после кесарева сечения [2]. Венозные тромбозы и эмболии относятся к неуправляемым причинам материнской смертности, что делает вопрос профилактики ВТЭО наиболее актуальным [3]. Понятие ВТЭО включает в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен, а также тромбоз легочной артерии. Из года в год частота подобных осложнений у беременных и родильниц сохраняется на одном уровне 0,3–0,5% от общего количества родов. У беременных риск венозных тромбозов возрастает в 5 раз по сравнению с общепопуляционными значениями, еще больше увеличиваясь в послеродовом периоде. Предрасполагают к венозным тромбозам у беременных как гормональные гестационные изменения, так и механический застой крови в венах нижних конечностей и малого таза. Состояние гиперкоагуляции является нормальным при беременности за счет активации тканевых факторов тромбоцитарного гемостаза, коагуляционные свойства крови усиливаются с течением

беременности, достигая кульминации перед родами, обеспечивая тем самым безопасность родов, предотвращая массивную кровопотерю [4, 5]. Чтобы определить необходимость тромбопрофилактики, требуется определение степени риска ВТЭО, пересчитываемой при каждой госпитализации в стационар [6]. Наследственная тромбофилия или семейный анамнез в сочетании с ВТЭО в анамнезе присваивает сразу высокую степень риска и требует назначения постоянной тромбопрофилактики таким пациенткам низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в течение всей беременности и 6 нед. послеродового периода [4, 7]. Британский королевский колледж определяет и другие факторы риска, такие как возраст, ожирение, курение, высокий паритет, использование вспомогательных репродуктивных технологий и наличие варикозного расширения вен [8]. При наличии менее двух факторов риск ВТЭО является минимальным и не требует медикаментозной тромбопрофилактики. В послеродовом периоде эластическая компрессия нижних конечностей рекомендована всем группам риска, а медикаментозная тромбопрофилактика может продолжаться от 1 до 6 нед. Оставаясь препаратом выбора для профилактики и терапии тромбозных осложнений, гепарин за последние десятилетия уступил первенство НМГ, проявившим более эффективную противотромботическую активность и достоверно более низкую выраженность геморрагических осложнений, других побочных эффектов, характерных для нефракционированного гепарина

(НГ) [5, 7]. Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ – способность существенно не удлинять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), что связано с анти-АТ-III-активностью, с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания, что демонстрирует более предсказуемый антикоагуляционный эффект, связанный с большей биодоступностью и влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и не являются полными аналогами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой. Одним из представителей группы НМГ является бемипарин натрия – первый и единственный представитель второй генерации НМГ с уникальной, не имеющей аналогов и оригинальной молекулой. Бемипарин натрия (Цибор) проявляет минимальную анти-IIa-активность в дозах более 5000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные показатели – АЧТВ, ТВ и ПВ [4]. Согласно литературным данным, бемипарин натрия обладает рядом преимуществ, позволяющим отнести препарат к новой генерации НМГ: наименьшая молекулярная масса, наибольшее соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности (8:1), наибольший период полувыведения и наибольшая продолжительность анти-Ха-активности в плазме крови, наибольшая активность в отношении стимулирования высвобождения TFPI, который потенцирует антикоагулянтный эффект, обеспечивая высокую эффективность в профилактике тромбозов у всех групп оперированных пациентов и высокую безопасность относительно развития кровотечений.

Цель исследования: усовершенствовать выбор метода тромбопрофилактики в послеродовом периоде за счет определения наиболее значимых факторов риска ВТЭО при беременности и родах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В ретроспективное сравнительное исследование было включено 47 родильниц, поступивших в отделение сосудистой хирургии ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с ВТЭО с 01.05.2015 по 30.04.2017 г.

Критерии включения: в исследование включены пациентки 30–36 лет с тромбозами поверхностных и глубоких вен, осложнившими течение послеродового периода.

Критерии исключения: наличие наследственных тромбофилий и эпизода венозного тромбоза в анамнезе, так как данные пациентки относятся к группе высокого риска тромботических осложнений во время беременности и, как правило, начинают длительный курс медикаментозной тромбопрофилактики антенатально.

В итоге в исследование включены 47 родильниц, у которых не была проведена тромбопрофилактика после родов или была проведена коротким курсом. Пациенток разделили на 2 группы, соответствующие методу родоразрешения (табл. 1).

Клинико-anamnestический метод – изучение соматического и акушерского анамнеза, особенности течения вагинальных и абдоминальных родов.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ного доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения беременности, родов, послеродового периода. Средний возраст обследуемых родильниц колебался от 30 до 36 лет и составил в среднем $33 \pm 2,1$. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в среднем возрасте, в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную и репродуктивную функцию (табл. 2). Во всех группах отмечен высокий показатель индекса массы тела, инфекций мочеполовой системы, варикозного расширения вен нижних конечностей. В группах тромбоза глубоких вен отмечено, что каждая 4-я пациентка страдает артериальной гипертензией, а у каждой 3-й в анамнезе оперативное вмешательство на органах малого таза.

При анализе течения беременности у обследуемых родильниц выявлено, что большинство протекало с угрозой прерывания, на фоне гестационной анемии и обострения инфекционного процесса мочевыводящих путей, у каждой второй течение беременности осложнялось преэклампсией. В 1-й группе пациенток после самопроизвольных родов отмечена в 2 раза выше частота акушерских кровотечений. Во 2-й группе каждая вторая беременная

Таблица 1. Дизайн исследования, n

Ретроспективное сравнительное исследование			
Самопроизвольные роды (n = 29)		Абдоминальные роды (n = 18)	
подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 3	подгруппа 4
Тромбоз поверхностных вен	Тромбоз глубоких вен	Тромбоз поверхностных вен	Тромбоз глубоких вен
21	8	2	16

родоразрешалась путем операции кесарева сечения преждевременно, в экстренном порядке – в связи с повышением артериального давления (табл. 3).

Всем пациенткам, поступившим в отделение сосудистой хирургии, было проведено лечение НМГ 1-го и 2-го поколения. 88% женщин с тромбозами поверхностных вен выполнено оперативное лечение, при тромбозе глубоких вен оперативное лечение проведено у 1-й (4%) пациентки. Осложнений тромбозов в виде тромбоэмболии ветвей легочных артерий в исследуемых группах пациенток не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из проведенного ретроспективного анализа определены основные факторы риска ВТЭО: возраст старше 35 лет, ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), курение в анамнезе, паритет, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронические инфекции мочевыводящей системы. При оценке необходимости послеродовой тромбопрофилактики необходимо отметить особенности течения беременности: угрозу прерывания, гестационную анемию, обострение инфекций мочеполовой системы, преэклампсию. Следует обращать особое внимание на пациенток после кровотечения. Пошаговая оценка факторов

риска ВТЭО позволяет правильно определить необходимый метод тромбопрофилактики и продолжительность его применения (рис.).

На основании наличия признанных факторов риска ВТЭО Британским королевским колледжем разработан алгоритм ante- и постнатальной тромбопрофилактики (табл. 4) [9].

Понятие ВТЭО включает в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен, а также тромбоэмболию легочной артерии. Из года в год частота подобных осложнений у беременных и родильниц сохраняется на одном уровне 0,3–0,5% от общего количества родов

В проведенном нами исследовании подтверждена значимость известных факторов риска и выявлены недостатки их оценки в родах, приведшие к возникновению ВТЭО. Так, в 1-й группе пациенток тромбопрофилактика не проводилась вовсе либо в объеме эластической компрессии нижних конечностей. В группе 2 медикаментозная тромбопрофилактика проводилась всем родильницам, учитывая оперативное родоразрешение,

НМГ 1-го поколения по схеме в течение 24 ч. Очевидно, что данный курс не учитывал сроки и показания к кесареву сечению. Пациенткам, родоразрешенным в экстренном порядке, преждевременно – в связи с начавшимся кровотечением либо на фоне преэклампсии, должен быть рекомендован продленный курс медикаментозной тромбопрофилактики на 10 дней послеоперационного периода в сочетании с эластической компрессией нижних конечностей. Традиционно у беременных и родильниц с целью медикаментозной тромбопрофилактики используют НМГ. В настоящее время известен лишь один препарат НМГ 2-го поколения – бемипарин. Бемипарин является НМГ новой генерации. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин облада-

Таблица 2. Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

Группа	Самопроизвольные роды		Абдоминальные роды	
подгруппа	1 (n = 21)	2 (n = 8)	4 (n = 2)	5 (n = 16)
параметры				
Возраст, годы ($M \pm m$)	33 $\pm$ 3,2	36 $\pm$ 2,1	35 $\pm$ 2,1	34 $\pm$ 2,5
Индекс массы тела, кг/м^2 ($M \pm m$)	32,2 $\pm$ 3,2	35 $\pm$ 3,8	33,4 $\pm$ 2,2	32,5 $\pm$ 3,2
Курение в анамнезе	4 (19)	3 (37)	0	3 (19)
Возраст менархе, годы ($M \pm m$)	14 $\pm$ 1,2	13 $\pm$ 1,8	13 $\pm$ 1,2	14 $\pm$ 1,6
Возраст начала половой жизни, годы ($M \pm m$)	19 $\pm$ 4,2	20 $\pm$ 2,2	19 $\pm$ 2,8	20 $\pm$ 2,3
Характеристика менструальной функции:				
• не нарушена	19 (90)	5 (63)	2 (100)	10 (63)
• нарушена	2 (10)	3 (37)		6 (37)
Беременности и их исходы:				
• Роды, n (%)	21 (100)	6 (75)	2 (100)	8 (50)
• Среднее количество родов в анамнезе	3,4	3,2	2,5	1,8
• Артифициальные аборт, n (%)	18 (86)	7 (88)	1 (50)	3 (19)
• Выкидыш, n (%)	8 (38)	2 (25)	1 (50)	6 (38)
• Внематочная беременность, n (%)	0	0	0	1 (6)
Гинекологические заболевания, n (%)	9 (43)	5 (63)	1 (50)	9 (56)
Хирургические вмешательства на органах малого таза, n (%)	2 (9)	3 (38)	0	7 (44)
Соматические заболевания:				
• Варикозное расширение вен н/к, n (%)	21 (100)	6 (75)	2 (100)	12 (75)
• Артериальная гипертензия, n (%)	3 (14)	3 (37)	0	4 (25)
• Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	16 (76)	6 (75)	1 (50)	14 (88)

Таблица 3. Осложнения беременности и родов у женщин исследуемых групп, n (%)

Группа	Самопроизвольные роды		Абдоминальные роды	
подгруппа параметры	1 (n = 21)	2 (n = 8)	4 (n = 2)	5 (n = 16)
Угроза прерывания беременности	14 (67)	5 (63)	2 (100)	9 (56)
Преждевременные роды	3 (14)	1 (13)	1 (50)	10 (63)
Преэклампсия	12 (57)	5 (63)	2 (100)	11 (69)
Гестационная артериальная гипертензия	5 (24)	2 (25)	1 (50)	10 (63)
Акушерские кровотечения	9 (43)	3 (38)	0	3 (19)
Гестационная анемия	18 (86)	6 (75)	2 (100)	13 (81)
Гестационный пиелонефрит, бактериурия	14 (67)	3 (38)	2 (100)	7 (44)

активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-IIa-активность – 5–10 МЕ/мг, т. е. соотношение анти-Xa/анти-IIa-активности составляет 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%. В многочисленных клинических исследованиях, в сравнении с 1-м поколением НМГ, бемипарин демонстрирует схожую клиническую эффективность с меньшим количеством побочных реакций [10].

В отношении беременных и родильниц разработаны следующие схемы медикаментозной тромбопрофилактики: эноксапарин 40 мг x 1 р/сут подкожно; дальтепарин 5000 Ед x 1 р/сут подкожно; бемипарин 3500 МЕ x 1 р/сут подкожно.

ет наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Xa-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-IIa-активность, т. е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Xa-

Одним из представителей группы НМГ является бемипарин натрия – первый и единственный представитель второй генерации НМГ с уникальной, не имеющей аналогов и оригинальной молекулой

Таблица 4. Алгоритм анте- и постнатальной тромбопрофилактики

Факторы риска	Рекомендуемая тактика
Эпизод ВТЭО в анамнезе Предшествовавшая антенатальная профилактика Тромбофилия высокого риска Тромбофилия низкого риска в сочетании с семейным анамнезом по ВТЭО	Постнатальная профилактика не менее 6 недель
Экстренное кесарево сечение Ожирение (ИМТ > 40 кг/м ²) Любое оперативное вмешательство в раннем послеродовом периоде Сопутствующие заболевания – онкологические, сердечная недостаточность, системная красная волчанка, полиартропатия, нефротический синдром, сахарный диабет 1-го типа	Постнатальная профилактика не менее 10 дней
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) Возраст старше 35 лет Паритет более 3 родов Курение Плановое кесарево сечение Отягощенный по ВТЭО семейный анамнез Варикозное расширение вен Преэклампсия Многоплодная беременность Преждевременные роды Мертворождение Послеродовое кровотечение	При наличии более 2 факторов продолжительность профилактики не менее 10 дней При наличии 1 фактора риска следует рекомендовать активизацию, регидратацию

Рисунок Концепция многоуровневого моделирования факторов риска для ВТЭО в послеродовом периоде

Продолжительность курса – 10 дней [11]. Несколько клинических исследований доказали эффективность 5-дневного курса бемипарином, не уступающего 10-дневному курсу тромбопрофилактики [12, 13].

На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭО остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачей пугают риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться измене-

ния ситуации возможно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов на основе совокупного мирового опыта, подкрепленного данными доказательной медицины. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коноплянников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога ДЗ г. Москвы. М., 2017г. / Konoplyannikov AG. Report of the chief obstetrician-gynecologist of the Moscow Healthcare Department. М., 2017.
2. Соловьева А.В., Стуров В.Г., Руднева О.Д. Тромбозы: что? где? когда? Современные подходы к профилактике тромбозомболических осложнений во время беременности. *Status praesens* 2016, 3(32). / Solovieva AV, Sturov VG, Rudneva OD. Thrombosis: what? where? when? Modern approaches to the prevention of thromboembolic complications during pregnancy. *Status praesens* 2016, 3 (32).
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, 2017. / Radzinsky VE. Obstetric aggression, 2017.
4. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Патогенетические особенности профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Медицинский совет*, 2016, 2: 79-85. / Makatsariya AD, Vorobiev AV. Pathogenetic features of prophylaxis of thromboembolic complications in cancer patients. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 2: 79-85.
5. Макацария А.Д. и соавт. Тромбозомболические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2011. / Makatsaria AD, et al. Thromboembolic complications in acupuncture-gynecologic practice. Guide for practitioners under the editorship of Makatsaria AD. М.: MIA, 2011.
6. Sultan A et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood*, 2014, 124(18): 2872-2880.
7. Тотчиев Г.Ф., Тарек Ф. Венозные тромбозомболические осложнения в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет*, 2017, 2: 142-144. / Totchiev GF, Tarek F. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 2: 142-144.
8. Sultan A et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*, 2013 May 2, 121(19): 3953-61. Epub 2013 Apr 2.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. *Green-top Guideline*, 2017, 37a.
10. Alalaf SK et al. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015.
11. Gonzalez JM. Use of bemiparin in pregnancy and puerperium. LAB. FCOS. ROVI S.A. MEDICAL DPT. 2012, 12.
12. Cruz M и соавт. Профилактика тромботических осложнений после операции кесарева сечения с использованием двух различных режимов терапии бемипарином. *Медицинский совет*, 2012, 2. / Cruz M, et al. Prevention of thrombotic complications after cesarean section using two different bemiparin therapy regimes. *Meditsinsky Sovet*, 2012, 2.
13. Стуров Н.В. Использование бемипарина в акушерстве. *Трудный пациент*, 2013, / Sturov NV. Use of bemiparin in obstetrics. *Trudny Patsient*, 2013, September.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии¹

- 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 тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии 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; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических 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**

И.В. САВЕЛЬЕВА¹, Д.М.Н., О.В. ШИРОКОВА¹, К.М.Н., Е.А. БУХАРОВА¹, И.Б. ПОЛЯНСКАЯ¹, К.М.Н., Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ¹, К.М.Н., Е.П. КРАСНИКОВА¹, К.М.Н., Е.Г. ПРОДАНЧУК¹, К.М.Н., П.В. ДАВИДОВ¹, Н.В. НОСОВА¹, С.С. ДЗЮБЕНКО², А.В. ПЛИСЕЦКИЙ³

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Клинический родильный дом № 6, Омск

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ПРОГЕСТЕРОН

В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ

Цель исследования: оценить течение беременности на фоне применения микронизированного прогестерона (лекарственного препарата Праджисан) у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 230 женщин с НБ в анамнезе. Из них 128 пациенток получали прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном 300 мг/сут интравагинально в лютеиновой фазе менструального цикла на протяжении 3 мес. и после положительного теста на беременность в дозе 200 мг 2 р/сут до 12 нед. (I группа); 102 беременных начали прием препарата микронизированного прогестерона 200 мг 2 р/сут интравагинально с момента диагностики беременности до 12 нед. гестации (II группа). Всем пациенткам выполнялся полный спектр общеклинических исследований в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В процессе исследования фиксировались данные относительно течения настоящей беременности, наличие осложнений со стороны матери и плода. Статистический анализ данных выполнен с использованием программного пакета Statistica 10.0 Rus. **Результаты исследования:** основным критерием эффективности проводимого лечения было вынашивание настоящей беременности до 22 нед. гестации. В I группе (пациентки, прошедшие прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном) частота прерывания беременности составила 0,8%, тогда как во II группе (прием микронизированного прогестерона был начат с момента диагностики беременности) – 7,8% ($p < 0,05$). В результате анализа полученных данных было показано снижение риска прерывания беременности у пациенток с НБ в анамнезе при применении препарата микронизированного прогестерона с прегравидарного этапа в сравнении с применением микронизированного прогестерона только с наступлением беременности ($p < 0,05$). **Заключение:** продемонстрированы эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона (препарат Праджисан) в комплексе прегравидарной подготовки женщин с НБ в анамнезе. Применение микронизированного прогестерона с момента диагностики беременности менее эффективно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, беременность, микронизированный прогестерон, прегравидарная подготовка, Праджисан.

I.V. SAVELYEVA¹, MD, O.V. SHIROKOVA¹, PhD in medicine, E.A. BUKHAROVA¹, I.B. POLYANSKAYA¹, PhD in medicine, E.G. Galyanskaya¹, PhD in medicine, E.P. KRASNIKOVA¹, PhD in medicine, E.G. PRODANCHUK¹, PhD in medicine, P.V. DAVYDOV¹, N.V. NOSOVA¹, S.S. DSUBENKO², AV. PLISETSKII³

¹ Omsk state medical university, Omsk, Russia

² Clinical maternity hospital №6, Omsk, Russia

³ City clinical hospital of emergency medical service № 1, Omsk, Russia

THE MICRONIZED PROGESTERONE IN COMPLEX THERAPY OF PREGNANT WOMEN WITH MISSED ABORTION IN THE ANAMNESIS
Objective. To evaluate the course of pregnancy against the background of use of the micronized progesterone (Prajisun) at women with missed abortion in the anamnesis.

Subjects and methods. In a research 230 women with missed abortion in the anamnesis. From them 128 patients received pre-conception treatment by the micronized progesterone of 300 mg per a day intravaginally in a luteal phase of menstrual cycle for 3 months and 200 mg twice a day after positive pregnancy test up to 12 weeks (the I group); 102 pregnant women have begun intake of medicine of the micronized progesterone of 200 mg twice a day intravaginally from the moment after diagnostics of pregnancy up to 12 weeks of a gestation (the II group). To all patients the full range of all-clinical trials according to the Order MOH Russian Federation № 572n «About the statement of the Order of delivery of health care on the «obstetrics and gynecology (except for use of auxiliary reproductive technologies)» profile was carried out. In the course of the research the courses of the real pregnancy given relatively were fixed: existence of complications from mother and a newborn. The statistical analysis of data is made with use of Statistica 10.0 Rus. **Results.** The main criterion for the therapy effectiveness was prolongation of the pregnancy up to 22 weeks of a gestation. In the I group (the patient who have pregravid preparation by micronized progesterone), the frequency of termination of pregnancy was 0,8% whereas in the II group (intake of the micronized progesterone has been begun after the pregnancy diagnostics) – 7,8% ($p < 0,05$). As a result of the analysis of the obtained data decrease in risk of termination of pregnancy at patients with a cancelled abortion has been shown in the anamnesis at use of medicine of the micronized progesterone from a pregravidary stage in comparison with primeneiy the micronized progesterone only with pregnancy approach ($p < 0,05$). **Conclusion.** Results of a research demonstrate effectiveness and safety of micronized progesterone (Prajisun) in a complex of pregravid preparation of women with missed abortion in the anamnesis. Use of the micronized progesterone after the diagnostics of pregnancy is less effective.

Keywords: missed abortion, pregnancy, micronized progesterone, pre-conception preparation, Prajisun.

Частота неразвивающейся беременности (НБ) продолжает увеличиваться во всех странах мира. В проведенных ранее социозидемиологических исследованиях было установлено, что в России около 25% беременностей заканчиваются НБ, что составляет 45–88% в структуре НБ I триместра [1–3]. Длительная задержка эмбриона или плода в полости матки приводит к развитию синдрома мертвого плода, что создает угрозу здоровью и жизни женщины [1, 2, 4]. Нерешенной проблемой современного акушерства является отсутствие единой тактики ведения беременных с НБ в анамнезе. Одной из первостепенных задач в этом отношении является повышение эффективности прегравидарного этапа. При снижении выработки прогестерона формируется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла с формированием неполноценного эндометрия [5, 6]. Дотация прогестерона в комплексе прегравидарной подготовки чрезвычайно важна. Общеизвестно, что прием прогестерона во вторую фазу менструального цикла статистически значимо снижает риск прерывания беременности у данной категории пациенток [7, 8]. Цель настоящего исследования – оценить течение беременности на фоне применения микронизированного прогестерона (лекарственного препарата Праджисан) у женщин с НБ в анамнезе, начиная с прегравидарного этапа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 230 женщин с НБ в анамнезе. Из них 128 пациенток получали прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном 300 мг/сут интравагинально в лютеиновой фазе менструального цикла на протяжении 3 мес. (в качестве поддержки лютеиновой фазы) и после положительного теста на беременность в дозе 200 мг 2 р/сут до 12 нед. (I группа); 102 беременных начали прием препарата микронизированного прогестерона 200 мг 2 р/сут интравагинально с момента

диагностики беременности до 12 нед. гестации (II группа). Всем пациенткам выполнялся полный спектр общеклинических исследований в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Нерешенной проблемой современного акушерства является отсутствие единой тактики ведения беременных с НБ в анамнезе. Одной из первостепенных задач в этом отношении является повышение эффективности прегравидарного этапа

Критерии включения: пациентки с НБ в анамнезе, возраст – от 18 до 40 лет; информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Назначение пациентке препарата микронизированного прогестерона (Праджисан) выполнялось в соответствии с инструкцией.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и старше 40; применение других гестагенов в настоящее время; беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; миома матки; экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации.

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0 Rus. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm s$). В случае ненормального распределения количественных признаков они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me и $IQS - 25\%, 75\%$). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы (при $p < 0,05$ критическое значение $\chi^2 = 3,841459$).



Счастье быть женщиной

Праджисан
прогестерон

РЕАЛИЗУЕТ ВСЕ СВОЙСТВА ЭНДОГЕННОГО ПРОГЕСТЕРОНА
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ДО 34 НЕДЕЛИ БЕРЕМЕННОСТИ¹⁻⁸

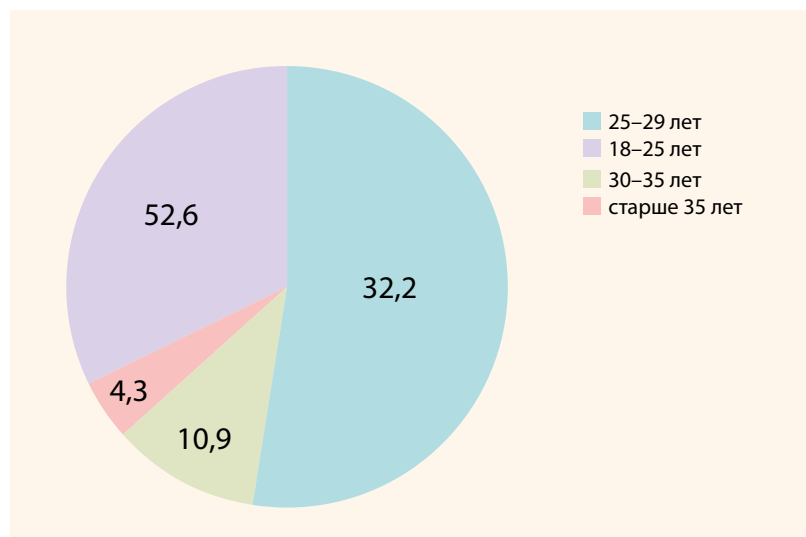
Неизменный состав с момента регистрации¹

1. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Праджисан от 25.10.2016 www.gfrsrominzd.ru 2. При наличии показаний согласно инструкции по медицинскому применению. 3. Бруно Де Линьер. Натуральный прогестерон и его особенности. Российский Вестник Акушера гинеколога №3, 2003. 4. Nilius and Johansson, 1971; Norman et al., 1991; Archer et al., 1995; Artini et al., 1995. 5. Маклекова С.А., Курочкина И.О., Катаева О.А. Роль ПИВБ и цитокинов в патогенезе преждевременных родов// Status Praeensis. - М., 2014. № 7 с. 57-61. 6. Jiang et al., 1992. 7. Rylance PB, Brincat M, Lafferty K, deTraford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. Br Med J 1985; 290: 13-14. Kind FA, Ciccio LA, Benagiano G. Increasing oral bioavailability of progesterone by formulation. J Steroid Biochem 1978; 9: 83-84. 8. Maxson WS, Hargrove JT. Bioavailability of oral micronized progesterone. Fertil Steril 1985; 8. Радзинский В.Е., Орданец И.М., Тобедина О.С., Алиева Э.А. «Конверсия» спонтанно возникшей беременности. «Status Praeensis» 2014; № 1, стр. 25-31.

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва, 129223, г. Москва, ул. Проспект Мира, д. 119, стр. 537/2. Тел: +7 (495) 234-51-70, факс: +7 (495) 234-56-19. www.sunpharma.com/russia

Март 2018 RxPrajHealth-7-3-18

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Рисунок 1. Распределение беременных по возрасту

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты клинико-статистического анализа течения беременности и исхода родов для матери и плода, результаты комплексного обследования, ведения и динамического наблюдения 230 женщин с НБ в анамнезе. Распределение беременных по возрасту отражено на рисунке 1. При изучении возрастного состава установлена преобладающая численность женщин в возрасте от 18 до 24 лет ($52,6 \pm 2,5\%$), в возрасте от 25 до 29 лет было $32,2 \pm 2,3\%$, от 30 до 34 лет – $10,9 \pm 1,5\%$, старше 35 лет – $4,3 \pm 1,6\%$ от общего числа наблюдавшихся женщин.

Среди женщин с НБ в анамнезе 87,0% пациенток имели те или иные осложнения беременности. Во время данного исследования наиболее частым осложнением было угрожающее прерывание беременности, которое было выявлено у 43,1% обследованных II группы (пациентки без прегравидарной подготовки) и у 11,7% – в группе I, т. е. в 3,5 раза реже

Среди женщин с НБ в анамнезе 87,0% пациенток имели те или иные осложнения беременности. Во время данного исследования наиболее частым осложнением было угрожающее прерывание беременности, которое было выявлено у 43,1% обследованных II группы (пациентки без прегравидарной подготовки) и у 11,7% – в группе I, т. е. в 3,5 раза реже. Различия статистически значимы ($\chi^2 = 29,4$; $p < 0,05$). У беременных из I группы с полноценной прегравидарной подготовкой НБ произошла в 1 случае, самопроизвольных прерываний беременности не было. В то время как в группе II НБ имела место у 3 (2,9%) беременных, самопроизвольный выкидыш произошел у 5 (4,9%) пациенток, при этом различия оказались

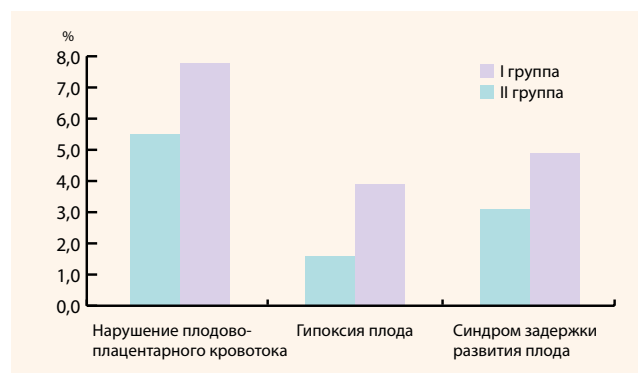
статистически значимыми ($\chi^2 = 7,5$; $p < 0,05$). С рецидивами угрозы прерывания беременности в стационаре находилось 6,7% беременных II группы. Продолжительность пребывания в стационаре по поводу угрожающего прерывания беременности до 22 нед. составила в среднем $9,6 \pm 2,3$ сут. В группе I повторных госпитализаций по поводу угрожающего прерывания беременности не требовалось.

Другим осложнением первой половины беременности у женщин I группы был ранний токсикоз, который выявлен в 10,9% случаев. При этом в группе II ранний токсикоз выявлен несколько чаще (16,7%), однако статистически значимого различия между группами не выявлено ($\chi^2 = 1,6$).

Еще одним осложнением в первой половине беременности была анемия (уровень гемоглобина 110 г/л и ниже), которая в I группе наблюдалась у 46 (35,9%) беременных. В группе II указанное осложнение было у 54 (52,9%) пациенток (различия статистически значимы; $\chi^2 = 6,7$; $p < 0,05$). Наши наблюдения не противоречат литературным данным – согласно исследованиям З.Б. Хаятовой [9], анемия – довольно частый спутник у женщин с потерей плода в анамнезе, причем до беременности цифры гемоглобина могут оставаться в пределах оптимальных значений.

Во второй половине беременности у исследуемых пациенток не зарегистрировано симптомов угрожающих преждевременных родов (цервикометрия проводилась в скрининговые сроки, длина шейки превышала 2,5 см). В динамике наблюдения пациенток обеих групп также не зарегистрирована преэклампсия. В группе II отмечались лишь вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии у 18 (17,6%) пациенток (различия статистически значимы; $\chi^2 = 24,5$, $p < 0,05$).

Результаты доплерометрии у пациенток с НБ в анамнезе свидетельствовали о том, что у 15 (14,7%) беременных, включенных в исследование, имело место снижение плодово-плацентарного кровотока в различные сроки гестации. Параллельно в III триместре проводилось

Рисунок 2. Симптомы плацентарной недостаточности у пациенток, включенных в исследование

кардиотокографическое исследование, согласно которому у 6 (2,6%) пациенток выявлены признаки гипоксии плода. 2 беременных из группы II в связи с прогрессирующей гипоксией плода были родоразрешены путем кесарева сечения. Задержка роста плода была зарегистрирована в 9 (3,9%) случаях. При этом симптомы плацентарной недостаточности значимо чаще были выявлены у беременных, которым не проводилась прегравидарная подготовка микронизированным прогестероном (препарат Праджисан) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Именно достаточный уровень прогестерона на этапе прегравидарной подготовки обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и предупреждает недостаточность второй волны инвазии трофобласта, которая способствует прерыванию беременности

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [10, 11], в которых также была показана эффективность микронизированного прогестерона на прегравидарном и гестационном этапах ранних

сроков беременности. Именно достаточный уровень прогестерона на этапе прегравидарной подготовки обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия и предупреждает недостаточность второй волны инвазии трофобласта, которая способствует прерыванию беременности. Назначение микронизированного прогестерона только на гестационном этапе (при диагностике беременности) менее эффективно, что также согласуется с отечественными и международными многоцентровыми исследованиями [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона (препарат Праджисан) в комплексе прегравидарной подготовки женщин с НБ в анамнезе. Применение микронизированного прогестерона с момента диагностики беременности менее эффективно и способствует значимо большей вероятности акушерских осложнений в виде прерывания беременности и плацентарной недостаточности ($p < 0,05$).



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 189-198. / Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinsky VE, Ed. Obstetrics. National guidelines. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 189-198.
- Трифонов Е.А., Ганжа О.А., Габидулина Т.В., Девятарова Л.Л., Сотникова Л.С., Степанов В.А. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных метаанализов. *Акушерство и гинекология*, 2017, 4: 14-20. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>. / Trifonova EA, Ganja OA, Gabidulina TB, Devyatyarova LL, Sotnikova LS, Stepanov VA. Genetic factors in the development of habitual miscarriage: meta-analysis data review. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 4: 14-20. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.14-20>.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 62-104. / Serov VN, Sukhikh GT, Ed. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 62-104.
- Долгих Т.И., Баринов С.В., Кадцына Т.В., Проданчук Е.Г. Тактика ведения беременных с синдромом потери плода (клинико-лабораторное обоснование). *Современная медицинская наука*, 2013, 3: 79-86. / Dolgikh TI, Barinov SV, Kadtsyna TV, Prodanchuk EG. A review of current treatment strategies for pregnant women with a fetal loss syndrome (clinical-laboratory substantiation). *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*, 2013, 3: 79-86.
- American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency. A committee opinion. *Fertil. Steril.*, 2015, 103(4): e27-32.
- Ismail AM, Abbas AM, AH MK, Amin AF. Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*, 2017, Feb. 15. doi: 10.1080/14767058.2017.1286315.
- Christiansen OB. Epidemiology of recurrent pregnancy loss. In: Carp H.J.A., ed. Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment. 2nd ed. CRC Press, 2015: 1-16.
- Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 2016, 107(3): 684-690.
- Хаятова З.Б. Клиника, диагностика и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с анемией. Автореферат дисс. докт. мед. наук. Новосибирск, 2014, 42. / Khayatova ZB. Clinical findings, diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age with anemia. Author's dissertation abstract. Novosibirsk, 2014, 42.
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(22): 2141-2148.
- Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д. и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-1). *Акушерство и гинекология*, 2017, 11: 44-52. / Savelyeva GM, Akseenenko VA, Andreeva MD, et al. Micronized progesterone therapy of recurrent pregnancy loss (multi-center TRISTAN-1 study results). *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 11: 44-52.

«СЛАДЖ» В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ

Цель: оценка эффективности комплексной терапии в профилактике акушерских и перинатальных осложнений у женщин со «сладжем» в околоплодных водах (ОВ). **Дизайн исследования:** 29 женщин (из них 8 – с длиной шейки матки (ШМ) > 25 мм, 21 – с ШМ ≤ 25 мм) со «сладжем» в ОВ по данным трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ-УЗИ) в 15–24 нед. беременности получали антибактериальную терапию, дополнительно назначался индометацин и/или вагинальный прогестерон (ВП). Проводился динамический контроль ШМ, количества «сладжа» в ОВ, течения беременности, послеродового и раннего неонатального периода. У женщин с преждевременными родами (ПР) проводилось гистологическое исследование последа. **Результаты:** появление «сладжа» в ОВ ассоциировано с длительным течением инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности. Исход беременности и прогноз развития инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде напрямую определялись наличием дополнительных факторов риска и характером антибактериальной терапии в составе комплексного лечения. Так, проведение антибактериальной терапии при длине ШМ > 25 мм ассоциировалось с доношенной беременностью и отсутствием инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде у 62,5% женщин, тогда как при длине ШМ ≤ 25 мм – у 52,3%. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у женщин с угрожающими ПР и «сладжем» в ОВ. Внутривенный курс антибактериальных средств значительно эффективнее их перорального/вагинального применения в составе комплексной терапии для предупреждения неблагоприятных исходов беременности и предотвращения манифестации внутриутробного инфицирования (ВУИ) у новорожденного.

Ключевые слова: «сладж» в околоплодных водах, ВУИ, преждевременные роды, хориоамнионит, цитоз, антибактериальная терапия, вагинальный прогестерон, индометацин, короткая шейка матки.

OA PUSTOTINA, MD
Peoples' Friendship University of Russia
AMNIOTIC FLUID SLUDGE

Objective: Evaluate the efficacy of combination therapy for the prevention of obstetric and perinatal complications in women with amniotic fluid (AF) 'sludge'. **Study Design:** 29 women (of which 8 with the length of the cervix (LC) > 25 mm, 21 with the LC ≤ 25 mm) with AF 'sludge' detected by transvaginal ultrasound (TV-US) at 15-24 weeks of gestation received antibacterial therapy, additionally prescribed Indometacin and/or vaginal progesterone (VP). The women underwent the dynamic monitoring of the LC, the amount of AF 'sludge', the course of pregnancy, the postnatal and early neonatal period. A histological study of the secundines was conducted in women with preterm labor (PL). **Results:** the presence of AF 'sludge' is associated with the long-term infectious-inflammatory diseases during pregnancy. The outcomes of pregnancy and the probability of the development of infectious complications in the postpartum and early neonatal period were directly determined by the presence of additional risk factors and the antibiotic therapy regimen as part of the combination treatment. Thus, the antibacterial therapy in women with the LC > 25 mm was associated with congenital pregnancy and the absence of infectious complications in the postnatal and early neonatal period in 62.5% of women, whereas in women with the LC ≤ 25 mm in 52.3% of women. The most unfavorable prognosis was identified in women with threatening PL and AF 'sludge'. The intravenous antibacterial therapy is much more efficient than oral /vaginal one as part of the combination therapy to prevent adverse pregnancy outcomes and the manifestation of intrauterine infection (IUI) in the newborns.

Keywords: AF 'sludge', IUI, preterm labor, chorioamnionitis, cytos, antibacterial therapy, vaginal progesterone, Indometacin, short cervix.

Одним из факторов риска акушерских и перинатальных осложнений являются инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности. Так, наиболее часто встречающиеся урогенитальные инфекции ассоциированы, по нашим данным, с угрозой прерывания беременности у 64% женщин, гипоксией и/или задержкой роста плода (ЗРП) – у 35%, много- или маловодием – у 32%, при этом у 38% родились дети с клиническими проявлениями ВУИ [1]. При гистологическом исследовании в 9 из 10 последов (86%) выявлялась воспалительная инфильтрация, которая в каждом третьем случае распространялась на все структуры плаценты и плодных оболочек [2]. При этом у 36% женщин с гистологическим хориоамнионитом/плацентитом при цитологическом исследовании ОВ обнаруживалось

большое количество палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и бактерий, и у всех новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония [3].

Инфицирование амниотической полости у беременных с урогенитальной инфекцией наиболее часто происходит восходящим путем как после разрыва, так и через неповрежденные плодные оболочки [4–5]. Проникая через цервикальный канал, микроорганизмы сначала локализуются в децидуальном слое плодных оболочек и в дальнейшем диффузно распространяются в амниотическую полость с развитием гистологического хориоамнионита. Микробная инвазия в ОВ вызывает воспалительную реакцию со стороны клеток амниотического эпителия плодных оболочек и пуповины, а также кожных покровов и слизистой дыхательных путей плода, что приводит к выработке провоспалительных

цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α и др.), хемокинов, матриксных металлопротеаз и активации синтеза простагландинов. Происходит миграция ПЯЛ в ОБ, обеспечивающих их антимикробную активность [6–8].

Большинство случаев инфицирования амниотической полости протекает бессимптомно, в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита, но при этом ассоциированно с неблагоприятными исходами беременности: с ПР, преждевременным излитием ОБ (ПИОВ), короткой ШМ, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и кровотечением [9–12]. В результате интраамниотического воспаления могут произойти инфицирование плода и рождение ребенка с клиническими признаками ВУИ: врожденной пневмонией, конъюнктивитом, энцефалитом, менингитом, а также синдромом инфицированности, обозначаемым в зарубежной литературе как Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), исходом которого могут быть сепсис, септический шок и даже гибель новорожденного [13].

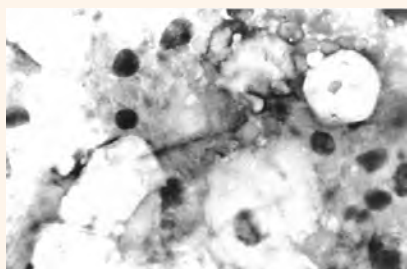
В то же время у каждой четвертой женщины с клиническим хориоамнионитом и родившей детей с признаками ВУИ маркеры воспаления в ОБ не определяются [14], и 40–60% проб ОБ оказываются стерильными [14, 15]. Мы также показали еще в 1999 г. [16], что у 72,7% женщин, родивших детей с инфекцион-

ными осложнениями, бактерии и ПЯЛ в ОБ отсутствовали. В более поздних исследованиях [17] мы обнаружили, что даже при наличии тотального воспалительного поражения плаценты и плодных оболочек 64% проб ОБ оставались стерильными, хотя при этом у 44% новорожденных имелись признаки ВУИ. Цитологическое исследование ОБ во всех случаях ВУИ выявило высокий цитоз (>6 клеток в среднем в поле зрения), который составляли полуразрушенные малодифференцированные клетки, имеющие плодвое происхождение (эпителиальные клетки верхних и нижних дыхательных путей, кожных покровов), и десквамированные амниоциты. Гистологическое исследование плодных оболочек показало, что у 91% женщин, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, и у 100% – при рождении детей с ВУИ клетки амниотического эпителия находились в состоянии дистрофии, некроза, некробиоза и десквамировались на большом протяжении, что всегда ассоциировалось с повышением цитоза в ОБ (рис. 1, 2). А у 8% новорожденных с ВУИ дистрофия и некробиоз амниотического эпителия с высоким показателем цитоза ОБ были единственными цитогистологическими изменениями. При низком цитозе (<6 клеток в среднем в поле зрения) все дети рождались здоровыми (рис. 3) [17]. Иммуно-гистохимические и молекулярно-биологические методы исследования показали, что интраамниотическое воспаление может протекать без микробной инвазии в ОБ и возникать в ответ на «сигналы опасности», выделяемые клетками при их повреждении и гибели. Такое воспаление называется «стерильным» и у женщин с ПР, ПИОВ и бессимптомным укорочением ШМ встречается более часто, чем «классическое» микробное воспаление [11, 18–21]. Большинство случаев SIRS также встречается при асептическом интраамниотическом воспалении [13].

С другой стороны, отсутствие микробов в традиционных лабораторных тестах не всегда свидетельствует об их отсутствии в ОБ. Молекулярно-микробиологические методы, применяемые в последнее время, показали, что микроорганизмы в амниотической полости могут находиться не только в свободном виде, но и расти в сообществах, называемых биопленками, располагающихся на поверхности амниотического эпителия [22]. Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются с помощью традиционных методов исследования, при этом обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции ПЯЛ и защитной воспалительной реакции в ОБ [23].

Микробные биопленки в амниотической полости определяют в виде скопления плотного эхопозитивного осадка, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева ШМ, – «сладжа» в ОБ [24]. Было показано, что «сладж» в ОБ свидетельствует об инфицировании ОБ, наличии гистологического хориоамнионита [24, 25] и высоком

Рисунок 1. Цитологическая характеристика околоплодных вод при рождении детей с ВУИ



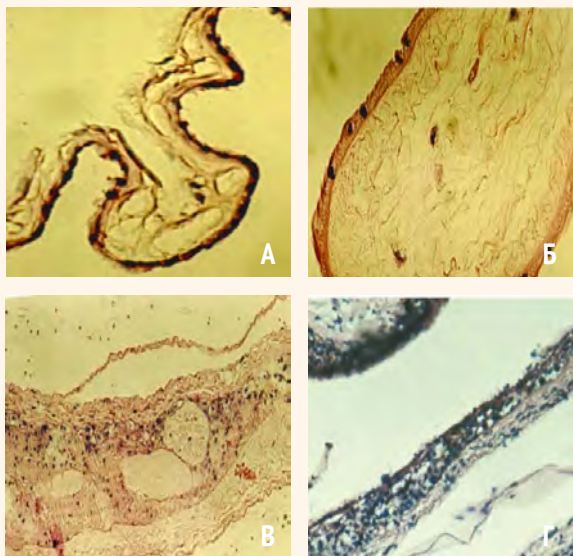
Высокий цитоз, единичные лейкоциты.
Окраска по Романовскому – Гимзе. х 630 [16]

Рисунок 2. Цитологическая характеристика околоплодных вод при отсутствии инфекционных осложнений у новорожденного



Малое количество эпителиальных клеток,
отсутствие лейкоцитов и микрофлоры.
Окраска по Романовскому – Гимзе. х 900 [16]

Рисунок 3. Гистологические изменения амниотического слоя плодных оболочек. Окраска гематоксилином и эозином



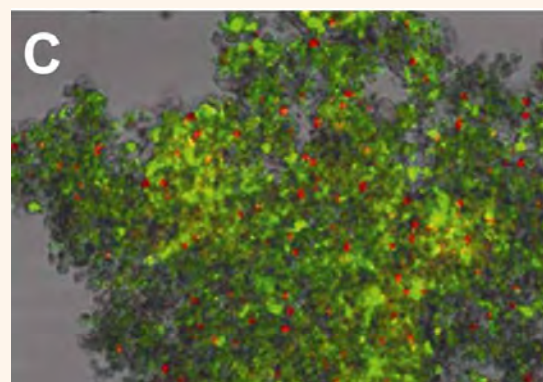
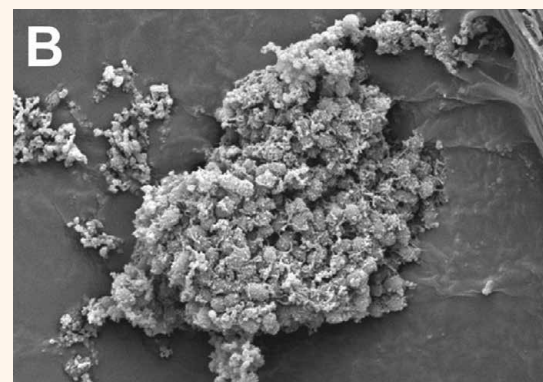
(А) Норма. (Б) Дистрофия, некробиоз амниоцитов. (В) Десквамация слоя амниоцитов на большом протяжении. (Г) Дистрофия, некроз, некробиоз, десквамация амниоцитов [17]

риске ВУИ и развитию сепсиса у новорожденного [26]. Впоследствии он был обнаружен во II триместре у беременных группы риска ПР [27] и после наложения швов на ШМ [28].

В 2008 г. R. Romero et al. провели трансвагинальную аспирацию содержимого «сладжа» у женщины с начавшимися ПР в 28 нед. беременности и клиническим хориоамнионитом [29]. Электронная микроскопия аспирата из полости матки выявила бактериальные клетки, находящиеся внутри экстрацеллюлярного матрикса, характерного для биопленок (рис. 4). В ОВ содержалось большое количество кокков и ПЯЛ, а гистологическое исследование выявило острый некротизирующий хориоамнионит и острый фуникулит. Антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином внутривенно, проводимая во время и после родов, а также в раннем неонатальном периоде позволила предотвратить гнойно-септические осложнения у матери и развитие сепсиса у новорожденного.

C. Paules et al. [30] также с помощью амниоцентеза получили пробы ОВ у 4 женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ при полном раскрытии ШМ в 20–24 нед. беременности. Все они были у женщин с урогенитальной инфекцией и сопряжены с инфицированием ОВ и гистологическим хориоамнионитом и фуникулитом. Еще в одном исследовании [31] было проанализировано течение беременности у 90 женщин со «сладжем» в ОВ в 15–32 нед. «Сладж» ассоциировался с более короткой ШМ, более частым наложением цервикального церкляжа и ПР. Причем риск ПР у беременных, получивших антибактериальную терапию, был значительно ниже в сравнении с теми, кому антибиотики не назначались (OR 0,2; 95% ДИ 0,04–0,92).

Рисунок 4. Микробные биопленки в амниотической полости



(А) «Сладж» в ОВ по данным ТВ-УЗИ. (В) Бактериальные клетки внутри экстрацеллюлярного матрикса по данным электронной микроскопии. (С) Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет получить изображения бактерий (красные точки), матричного материала (зеленый) и неокрашенного материала, который, вероятно, представляет собой компоненты клетки хозяина, зафиксированные биопленкой. Длина масштабной линейки – 100 мкм. Бактерии (красные точки) окрашены зондом EUB338-Su3, который вступает в реакцию с 16S рРНК (компонент бактерий). Матричный материал окрашен агглютинином зародышей пшеницы, который вступает в реакцию с N-ацетилглюкозамом компонента матричного материала, образующего структурный каркас биопленки [29]

Таблица 1. Течение и исход беременности у женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 недель беременности

Группы беременных	Срок беременности при выявлении «сладжа» (нед.)	Длина ШМ при выявлении «сладжа» (мм)	Инфекционно-воспалительные заболевания в I триместре (1) и при выявлении «сладжа» в ОВ (2)										Угроза прерывания в I триместре (1) и угроза ПВ/ПР (2)		Антибактериальная терапия			Исход беременности					
			ГП		ББ/ОЦ		БВ		ВК		ОРВИ/инфекции ВДП		1	2	В/в	Внутрь	Вагинально	ПОНРП	ПИОВ	ПВ/ПР	Ребенок умер	ВУИ	Послеродовой эндометрит
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2											
I (n = 8)	16	33	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	16	32	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	24	30	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	-
	17	36	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	20	38	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
	19	33	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	22	35	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	16	33	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	36	-	+	-	-
IIa (n = 7)	17	24	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	АК	-	+	-	-	-	-	-	+
	24	25	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	АК	-	+	-	-	-	-	-	-
	20	24	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	24	25	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	24	25	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-
	19	23	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	АК	+	-	34	-	+	-	-
	22	25	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	АК	+	-	35	-	+	-	-
IIb (n = 14)	24	23	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	36	-	-	-	-
	16	22	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	ЦС	-	+	+	33	-	-	-	-
	19	7	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	ЦС	-	+	+	30	-	-	-	-
	18	21	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	24	15	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	24	13	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	20	25	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	АК	-	+	-	-	-	-	-	-
	18	25	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	АК	+	-	27	-	+	-	-
	18	10	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	АК	+	+	21	+	+	+	+
	20	25	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	АК	+	-	-	-	+	-	-
	23	12	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	АК	+	+	31	-	+	+	+

По данным литературы, «сладж» в ОВ выявляется в 1% неосложненных беременностей и у 22,6% женщин с ПР [24, 25, 31]. Наличие «сладжа» в середине II триместра беременности у женщин группы риска по ПР (с ПР в анамнезе, с короткой ШМ) является независимым фактором риска их развития <35 нед. (OR: 3,08, 95% ДИ 1,13–8,34, $p = 0,027$) [32] и ПИОВ, а также свидетельствует об инфицировании ОВ и наличии гистологического хориоамнионита [28]. Причем у женщин с укорочением ШМ в 15–19 нед. беременности «сладж» встречается в 2 раза чаще (92,3%), чем у тех, у кого диагностирована короткая ШМ в 20–24 нед. (48,2%) [32].

Анализ исходов беременности у 99 женщин с высоким риском ПР (ПР в анамнезе, многоводие, ИМП во время беременности, конизация/экцизия ШМ в анамнезе) также показал, что «сладж» в ОВ, который был выявлен у 19,6%, является независимым фактором риска ПР. Так, при наличии «сладжа» в ОВ у 66,7% женщин произошли ПР, и неонатальная заболеваемость составила 50%, тогда как при отсутствии «сладжа» – у 27 и 24% соответственно. Чувствительность «сладжа» в прогнозировании ПР составила 37,5%, длины ШМ ≤ 25 мм – 34%, а при сочетании обоих показателей – 56% [33].

Большинство случаев инфицирования амниотической полости протекает бессимптомно, в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита, но при этом ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности: с ПР, преждевременным излитием ОВ (ПИОВ), короткой ШМ, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и кровотечением

Микробный состав амниотических биопленок, визуализируемых в виде «сладжа» в ОВ, разнообразен и представлен широким спектром аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных возбудителей как в монокультуре, так и в ассоциациях [6–7, 30]. В ОВ могут также обнаруживаться грибы *Candida albicans*, особенно при беременности, наступившей у женщин с внутриматочным контрацептивом, и являться причиной ПР [34, 35].

Исследования показали, что внутривенная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия способствует исчезновению «сладжа» в ОВ по данным УЗИ и эрадикации инфекции из амниотической полости, что подтверждается исследованием ОВ после повторного амниоцентеза [36, 37]. По мнению R. Romero, эффективность антибактериального лечения напрямую зависит от длительности и выраженности воспалительного ответа в амниотической полости и обусловленных им инфекционно-ассоциированных осложнений беременности: бессимптомного укорочения ШМ, ПР, ПИОВ. В этих случаях очевидно, что монотерапии антибиотиками будет недостаточно [6].

Преждевременное укорочение ШМ, выявляемое по данным ТВ УЗ цервикометрии во II триместре беременности, является негативным прогностическим маркером развития ПР. При длине ШМ ≤ 25 мм риск ПР составляет 20%, а при ≤ 15 мм – 50%, тогда как при ее размерах > 25 мм у 96% женщин прогноз благоприятный [38, 39]. Метаанализ рандомизированных исследований с участием 974 женщин показал, что применение ВП с 20 до 36 нед. у беременных с длиной ШМ ≤ 25 мм достоверно снижает частоту ПР в сравнении с плацебо (ОР 0,66 (95% ДИ 0,52–0,83); $p = 0,0005$) [40]. Более того, при угрожающих ПР назначение ВП совместно с токолитиками потенцирует их действие ($p < 0,05$) и улучшает прогноз исхода беременности [41, 42]. Полученные нами результаты [43] клинического исследования и индивидуального анализа применения различных препаратов прогестерона в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ также показали высокую эффективность сочетанного применения ВП и индометацина при угрожающих ПР.

С учетом вышеизложенного целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексного подхода в лечении и профилактике осложнений беременности при выявлении «сладжа» в ОВ, включающего антимикробные средства, ВП и ингибитор синтеза простагландина индометацин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2015 по 2017 г. в ООО «КМ-клиник» г. Москвы мы провели скрининговую ТВ-УЗ цервикометрию 245 женщинам в 15–24 нед. беременности. У 29 беременных (11,8%) УЗИ выявило наличие плотного флотирующего эхопозитивного осадка, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева ШМ, который мы определили как «сладж» в ОВ. Все 29 женщин дали информированное согласие на участие в проспективном исследовании. Критериями исключения из исследования явились: многоплодная беременность, привычное невынашивание и ПР в анамнезе, рубцовая деформация ШМ, декомпенсированные соматические заболевания, клинический хориоамнионит, инфекции, передаваемые половым путем, ИМП тяжелого течения. Средний возраст беременных составил $27 \pm 3,58$ года (24–39 лет), число беременностей на 1 женщину – $1,9 \pm 0,8$ (0–4).

В зависимости от данных цервикометрии беременные были распределены по группам: 8 женщин с длиной ШМ > 25 мм составили группу I, 21 женщина с длиной ШМ ≤ 25 мм – группу II, из них 7 женщин с бессимптомным укорочением ШМ мы объединили в группу IIa, 14 женщин со схваткообразными болями внизу живота и повышенной маточной сократительной активностью (3–5 сокращений в течение часа), на основании чего был поставлен диагноз угрожающего позднего выкидыша (ПВ) или ПР, – в группу IIb.

Основываясь на данных литературы о высоком риске перинатальных и акушерских осложнений у беременных

со «сладжем» в ОВ, мы назначили пациенткам системную и/или местную антимикробную терапию. 13 беременных получали цефоперазон/сульбактам (ЦС) 2 г 2 р/сут внутривенно в течение 5 дней, 10 – амоксициллин/клавулат (АК) (три – 1,2 г 3 р/сут внутривенно и семь – 1 г 2 р/сут внутрь в течение 5 дней), 5 пациенток – только местную терапию БВ и ВК. Беременным с БВ назначался клиндамицин по 1 свече 100 мг вагинально 3 дня, а при сочетании БВ и ВК – комплексный препарат Клиндацин Б пролонг по 1 вагинальному аппликатору, содержащему 100 мг клиндамицина и 100 мг бутконазола, в течение 3 дней. Вторым этапом назначались вагинальные пробиотики на 5–7 дней.

С учетом высокого риска нарушения кишечного микробиома, выполняющего незаменимую роль в иммунной защите матери, а также пре- и постнатальном развитии иммунной системы ребенка [44, 45], и данных о том, что нормальная микробная экосистема самостоятельно не восстанавливается полностью после системной антибактериальной терапии [46], проводился 10-дневный курс пробиотиками перорально.

Беременные с короткой ШМ (≤ 25 мм) (группа II) дополнительно получали индометацин ректально и/или ВП по ранее разработанным нами схемам [43]. При бессимптомном укорочении ШМ (группа IIa) назначался ВП: в 1-ю неделю – 400 мг/сут, далее – 200 мг/сут до 36 нед. беременности. При угрожающих ПВ/ПР (группа IIb) ВП

назначался в 1-ю нед. по 600 мг/сут (400 мг однократно, далее – 200 мг 3 р/сут) в сочетании с индометацином ректально: 1–3-й день – 200 мг/сут (1 свеча 100 мг 2 р/сут), 4–7-й день – 100 мг/сут. В течение следующей недели назначался только ВП 400 мг/сут, затем 200 мг/сут до 36 нед. беременности. В случае ПИОВ, ПОНРП или начавшихся ПВ/ПР терапия ВП отменялась.

Через 1 и 2 нед. от начала терапии проводились повторная ТВ-УЗ цервикометрия и оценка количества «сладжа» в ОВ. Также были проанализированы течение и исход беременности, осложнения послеродового и раннего неонатального периода. У женщин с ПВ/ПР проводилось гистологическое исследование последа.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ течения беременности показал (табл. 1), что все женщины со «сладжем» в ОВ перенесли инфекционно-воспалительные заболевания в I триместре: 25 – урогенитальные и 8 – острую респираторно-вирусную инфекцию (ОРВИ). Среди урогенитальных заболеваний у

Таблица 2. Сравнительный анализ эффективности комплексной терапии у женщин с короткой ШМ в профилактике ПВ/ПР с наличием и без «сладжа» в ОВ (n = 85)

Исходы беременности у женщин с короткой ШМ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 нед.	Бессимптомное укорочение ШМ (n = 24)			Угрожающие ПВ/ПР (n = 61)		
	Pustotina O* (n = 17)	«Сладж» (n = 7) группа IIa	p	Pustotina O* (n = 47)	«Сладж» (n = 14) группа IIb	p
Срок родоразрешения (нед.)	39,1 ± 0,4	36,0 ± 1,5	0,002	38,7 ± 0,3	32,5 ± 1,3	<0,001
Роды <37 нед., n (%)	0 (0)	2 (28,6)	0,047	0 (0)	6 (42,9)	0,0073
Роды <34 нед., n (%)	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	5 (35,7)	0,0210
Роды <28 нед., n (%)	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	2 (14,3)	0,2488
Латентный период до родоразрешения (нед.)	18,8 ± 7,5	17,0 ± 4,6	0,384	18,5 ± 6,8	14,8 ± 5,8	0,047
Масса тела новорожденного (г)	3319 ± 440	3007 ± 659	0,262	3320 ± 341	2990 ± 820	0,054
Низкий вес при рождении (<2500 г), n (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,3013	0 (0)	5 (35,7)	0,0210
Перинатальная смертность, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	1 (7,1)	0,4992

* по данным Pustotina O.A. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. J Matern Fetal Neonat Med, 2017, 1-9 [43].

Таблица 3. Анализ эффективности комплексной терапии у беременных со «сладжем» в ОВ после внутривенного и перорального/вагинального курса антибиотиков

Исходы беременности у женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 нед.	Курс антибактериальной терапии		p
	Внутривенный (n = 16)	Пероральный/вагинальный (n = 13)	
Срок родоразрешения (нед.)	39,0 ± 0,5	34,9 ± 5,2	0,0062
Роды <37 нед., n (%)	3 (18,8)	6 (46,2)	0,1170
Роды <34 нед., n (%)	2 (12,5)	3 (23,1)	0,4664
Роды <28 нед., n (%)	0 (0)	2 (15,4)	0,5315
Латентный период до родоразрешения (нед.)	18,1 ± 5,8	11,8 ± 7,5	0,0334
ПИОВ, n (%)	3 (18,8)	3 (23,1)	0,7784
ПОНРП, n (%)	1 (6,3)	1 (7,7)	0,8811
Послеродовой эндометрит, n (%)	1 (6,3)	3 (23,1)	0,2119
Масса тела новорожденного (г)	3230 ± 288	2930 ± 915	0,0416
Низкий вес при рождении (<2500 г), n (%)	2 (12,5)	5 (38,5)	0,1125
Перинатальная смертность, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,7440
Новорожденный с ВУИ, n (%)	0 (0)	8 (61,5)	0,0249

20 (69%) женщин был выявлен БВ, у 8 (27,6%) – ВК и у 12 (41,4%) – ИМП (бессимптомная бактериурия (ББ) или острый цистит (ОЦ)).

БВ диагностировался по критериям Амсея (не менее 3), ВК – по характерным творожистым выделениям из половых путей и наличию спор/мицелия грибов при микроскопии вагинального мазка, ББ – при обнаружении бактерий в моче не менее 10^5 КОЕ/мл, ОЦ – при частых болезненных позывах к мочеиспусканию и количестве бактериальных возбудителей в моче не менее 10^3 КОЕ/мл.

Следует отметить, что абсолютное большинство (20/25, 80%) женщин с урогенитальной инфекцией не получали антибактериальную терапию в соответствии с клиническими протоколами РОАГ [47], что в результате длительной персистенции инфекционных возбудителей в организме привело к 100% инфекционно-воспалительной заболеваемости на момент выявления «сладжа» в ОВ. Так, БВ был диагностирован у 100% женщин, ВК – у 53,9%. Ни одна из 12 беременных с ББ/ОЦ в I триместре не получала антибактериальную терапию, в результате у всех бактериурия сохранялась, и у 5 из них (41,7%) развился гестационный пиелонефрит (ГП). Диагноз ГП устанавливался при болях в поясничной области с положительным симптомом

поколачивания, пиурией и бактериурией в количестве не менее 10^4 КОЕ/мл. У 4 беременных «сладж» в ОВ был выявлен на фоне 3–5 нед. заболевания инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП): острым трахеитом, бронхитом или гнойным гайморитом, пациентки также не получали антибактериальной терапии, а лечились народными средствами.

У каждой третьей женщины (34,5%) отмечалась угроза прерывания в I триместре (вагинальное кровотечение / ретрохориальная гематома по данным ТВ-УЗИ), у 48,3% – в 15–24 нед. беременности на момент выявления «сладжа» в ОВ, у 72,4% пациенток ТВ-УЗ цервикометрия показала укорочение длины ШМ ≤ 25 мм.

Исходы беременности в группе I: 5 из 8 беременных, у которых «сладж» в ОВ был выявлен при длине ШМ > 25 мм, получали только местную двухэтапную терапию БВ и ВК. В результате у одной женщины произошли ПР в 36 нед., у одной – послеродовой период осложнился эндометритом, двое детей родилось с клиническими признаками ВУИ (1 – с врожденной пневмонией, 1 – с гнойным конъюнктивитом). Три беременные, получавшие системную антибактериальную терапию, родили в срок, послеродовой и ранний неонатальный период протекали без осложнений.

Исходы беременности в группе II: при сочетании «сладжа» в ОВ с бессимптомным укорочением ШМ (группа IIa) и угрожающими ПВ/ПР (группа IIb) антибактериальная терапия проводилась совместно с индометацином и/или ВП. Все беременные с бессимптомным укорочением ШМ (группа IIa), получавшие в пролонгированном режиме ВП и внутривенную антибактериальную терапию, родили в срок здоровых детей, и только у одной развился послеродовой эндометрит. У двух из трех беременных, принимавших антибиотики внутрь, произошли ПР, и родились дети с клиническими признаками ВУИ (1 – с врожденной пневмонией и 2 – с синдромом инфицированности).

Наиболее неблагоприятные исходы были отмечены при сочетании «сладжа» в ОВ с угрожающими ПВ/ПР (группа IIb). Несмотря на проводимую нами комплексную терапию, включающую ВП, индометацин и антибиотики, только половина женщин родила в срок здоровых доношенных детей. После внутривенной антибактериальной терапии частота ПР составила 30%, ранний послеродовой период протекал без осложнений и признаков ВУИ у новорожденных не было. При пероральной антибактериальной терапии у 75% женщин произошли ПВ/ПР, у 50% развился послеродовой эндометрит, все дети имели признаки ВУИ (3 – врожденную пневмонию, 1 – энцефалит, 3 – синдром инфицированности), и 1 умер на 3-е сут после рождения от сепсиса.

Гистологическое исследование 9 последов женщин, родивших преждевременно, выявило выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию, распространяющуюся на сосуды, строму ворсин и межворсинчатое пространство плаценты (плацентит) и все слои плодных оболочек (хориоамнионит).

Сравнительный анализ эффективности проводимой нами комплексной терапии у женщин с короткой ШМ и «сладжем» в ОВ в профилактике ПВ/ПР показал значительное ухудшение исходов беременности в сравнении с ранее опубликованными нами данными [43] (табл. 2). Если в предыдущем исследовании с помощью индометацина и/или ВП нам удалось полностью предотвратить ПВ/ПР у женщин как с бессимптомным укорочением ШМ, так и с угрожающими ПВ/ПР, то при наличии «сладжа» в ОВ, даже после дополнительной антибактериальной терапии, у 28,6 и 42,9%, соответственно, роды произошли ранее 37 нед.

Анализ данных ТВ-УЗ цервикометрии и количества «сладжа» в ОВ после комплексной терапии.

Данные ТВ-УЗ цервикометрии, проведенной через 1 и 2 нед. после начала антибактериальной терапии у женщин группы I, не изменились. У 95,2% женщин с короткой ШМ (группа II), сочетающих прием антибиотиков с индометацином и/или ВП, длина закрытой части ШМ через 1 нед. увеличилась на 3–11 мм и затем оставалась стабильной. У одной женщины с угрожающим ПВ в 17 нед. беременности, получавшей ВП с индометацином и АК перорально, длина ШМ через 1 нед. уменьшилась, еще через 2 нед. произошел ПВ, ребенок умер на 3-е сут после рождения от сепсиса.

Количество «сладжа» в ОВ по данным ТВ-УЗИ напрямую зависело от вида антибактериальной терапии. Так, через 2 нед. после начала внутривенного курса антибиотиков «сладж» в ОВ не визуализировался, тогда как после перорального/вагинального курса количество «сладжа» в нижнем полюсе плодного пузыря не менялось.

Сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с внутривенным и пероральным/вагинальным курсом антибиотиков у беременных со «сладжем» в ОВ.

Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются с помощью традиционных методов исследования, при этом обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции ПЯЛ и защитной воспалительной реакции в ОВ

Проведенный нами анализ исходов беременности в зависимости от вида антибактериальной терапии выявил значительные преимущества комплексной терапии с внутривенным курсом антибиотиков (табл. 3). Частота ПР составила 18,8% (3/16), послеродового эндометрита – 6,3%, инфекционные осложнения у новорожденных не наблюдались. При пероральном/вагинальном применении антибактериальных средств ПР произошли у 46,2% (6/13) женщин, у 23,1% развился послеродовой эндометрит, и две трети (61,5%, $p = 0,0249$) детей родились с симптомами ВУИ. В группе женщин, получавших внутривенную антибактериальную терапию, в сравнении с женщинами, получавшими пероральный/вагинальный курс антибиотиков, достоверно больше были срок родоразрешения ($p = 0,0062$), латентный период до родоразрешения ($p = 0,0416$) и средняя масса тела новорожденного ($p = 0,0416$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет предположить, что появление «сладжа» в ОВ при ТВ-УЗИ в 15–24 нед. беременности является результатом длительной персистенции урогенитальной инфекции или инфекции ВДП. При этом даже проведение антибактериальной терапии в полной мере не обеспечивает протективный эффект для матери и плода. Исход беременности и прогноз развития инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде напрямую определяются наличием дополнительных факторов риска и характером антибактериальной терапии в составе комплексного лечения. Так, проведение антибактериальной терапии при обнаружении «сладжа» в ОВ при нормальной длине ШМ (> 25 мм) ассоциировалось с доношенной беременностью и нормальным послеродовым периодом у 62,5% (5/8) женщин, тогда как при длине ШМ ≤ 25 мм –

у 52,3% (11/21). У беременных с короткой ШМ наличие «сладжа» в ОВ значительно ухудшило эффективность ранее представленной нами [42] комплексной терапии с использованием индометацина и/или ВП в профилактике акушерских и перинатальных осложнений в сравнении с теми, у кого «сладж»: в ОВ не определялся. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у женщин с угрожающими ПВ/ПР: в сравнении с пациентками без «сладжа» достоверно увеличился риск ПР ($p < 0,0001$), риск рождения детей с низкой массой тела ($p = 0,021$), сократился латентный период до родоразрешения ($p = 0,047$) и масса тела новорожденного ($p = 0,054$). Внутривенный курс антибактериальных средств значительно эффективнее их перорального/вагинального

применения в составе комплексной терапии для предупреждения неблагоприятных исходов беременности: увеличиваются срок родоразрешения ($p = 0,0062$), латентный период до разрешения ($p = 0,0334$), масса тела новорожденного ($p = 0,0416$), при этом ни у одного ребенка не выявлено признаков ВУИ.

Полученные нами данные, а также анализ литературы показывают необходимость дальнейших исследований в направлении поиска эффективных лечебно-профилактических мероприятий у беременных со «сладжем» в ОВ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Pustotina OA. Urogenital infection in pregnant women: clinical signs and outcome. *J. Perinat. Med.*, 2013, 41: 135.
- Pustotina OA, Bubnova NI, Yezhova LS. Pathogenesis of hydramnios and oligohydramnios in placental infection and neonatal prognosis. *The J Maternal-fetal & neonat medi*, 2008, 21(1): 267–271.
- Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Ежова Л.С., Младковская Т.Б. Клинико-морфологическая оценка фетоплацентарного комплекса при много- и маловодии инфекционного генеза. *Акушерство и гинекология*, 2008, 2: 19–22.
- Pustotina OA, Bubnova NI, Yezhova LS, Mladkovskaya TB. Clinico-morphological evaluation of the fetoplacental complex in hydramnios and oligohydramnios of the infectious genesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2008, 2: 19–22.
- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014, 345(6198): 760–765.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Gotsch F, Dong Z, et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(4): 330–358.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P et al. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol*, 2015 October, 213(4 0): 29–52.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y et al. Neutrophil Extracellular Traps in the Amniotic Cavity of Women with Intra-Amniotic Infection: A New Mechanism of Host Defense. *Reprod Sci*, 2017, 24(8): 1139–1153.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Garsia-Flores V et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial killing in the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(4). doi: 10.1111/aji.12723.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(1): 21–39.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Gotsch F, Dong Z et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(4): 330–358.
- Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Martinez A et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med*, 2015, 43(1): 19–36.
- Madan I, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Chaiworapongsa T, Dong Z et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J Perinat Med*, 2010, 38(3): 275–279.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lickider J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303–1310.
- Oh KJ, Kim SM, Hong JS et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(6): 604.e1–604.
- Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31819.
- Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирования инфекционных осложнений у матери и новорожденного. М., 1999. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 143 с.
- Пустотина О.А. Клинико-морфологическая и цитологическая критерии для диагностики инфекции в матери и новорожденного. М., 1999. Тезисы доклада к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 143 с.
- Пустотина О.А. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики при патологии объема околоплодных вод. М. 2006. Дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 237 с.
- Пустотина О.А. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики при патологии объема околоплодных вод. М. 2006. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 143 с.
- Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826–37.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsathong P, Gotsch F et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(5): 458–474.
- Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014: 1–16.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsathong P, Gotsch F, Dong Z et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014: 1–17.
- Gardella C, Riley DE, Hitti J, Agnew K, Krieger JN, Eschenbach D. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor. *Am J Perinatol*, 2004, 21: 319–323.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 114–122.
- Espinoza J, Goncalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25: 346–352.
- Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O et al. What is amniotic fluid 'sludge'? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30: 793–798.
- Nakayama T, Kikuchi A, Okuno T et al. Enlarging amniotic fluid 'sludge' in preterm labor associated with severe course of sepsis and recurrent tension pneumothorax in the infant. *J Med Ultrason*, 2012, 39(3): 187–192.
- Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Goncalves LF, Nien JK, Soto E et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007 Jan, 27(1): 12–15.
- Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Gotsch F, Camacho N, Lee W, Erez O, Schoen ML, Hassan S. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in patients with cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(4): 411.
- Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198: 135.e1–135.e5.
- Pauls C, Moreno E, Gonzales A et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(16): 2681–2684.
- Fuchs F, Boucoiran I, Picard A et al. Impact of amniotic fluid "sludge" on the risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015, 28(10): 1176–1180.

32. Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TEN et al. Amniotic fluid "sludge" is an independent risk factor for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(1): 120-125.
33. Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, Ongeroglu L. Amniotic fluid "sludge", prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(2): 135-140.
34. Kusanovic JP, Romero R, Martinovic C et al. Transabdominal collection of amniotic fluid "sludge" and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(10): 1279-1284.
35. Kim SK, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S et al. The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD). *J Perinat Med*, 2010, 38(1): 45-53.
36. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsathong P, Park CW, Park JS et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(17): 2727-2737.
37. Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med*, 2006, 34(1): 13-19.
38. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D et al. PREGNANT trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38: 18-31.
39. Myers KM, Fetlovich H, Mazza E et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*, 2015, 48(9): 1511-1523.
40. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(3): 308-317.
41. Kuon RJ, Garfield RE. Actions of progestins for the inhibition of cervical ripening and uterine contractions to prevent preterm birth. *Facts Views Vis Obgyn*, 2012, 4(2): 110-119.
42. Baumbach J, Shi S, Shi L et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206: 254.e1-5.
43. Pustotina OA. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 1-9.
44. Rakoff-Nahoum S, Kong Y, Kleinstein SH, Subramanian S, Ahern PP, Gordon JI, Medzhitov R. Analysis of gene-environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7): 1929-1936.
45. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarbarg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 2016, 351(6279): 1296-1302.
46. De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(11): 5588-5592.
47. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации РОАГ. Под ред. Сухих Г.Т., Серова В.Н. 2016./ Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Edited by Sukhikh GT, Serov VN. 2016.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

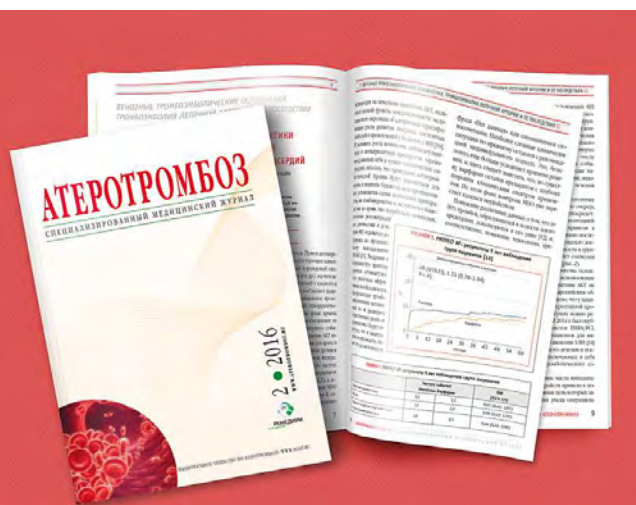
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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

Н.М. НАЗАРОВА, д.м.н., С.В. ПАВЛОВИЧ, к.м.н., М.Е. НЕКРАСОВА

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

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Генитальный герпес (ГГ) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), что связано с пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, высоким процентом формирования рецидивирующих форм течения заболевания. Комплексная терапия с локальным использованием препарата активированной глицирризиновой кислоты способствует сокращению продолжительности рецидива ГГ, более быстрому заживлению поражений кожи и слизистых оболочек, увеличению продолжительности периода ремиссии. Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки, нормоценозе влагалища и отсутствии ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1 типа и ВПГ 2 типа в генитальном тракте по данным ПЦР-диагностики, достаточном титре типоспецифических противогерпетических антител, отсутствии рецидивов ГГ у полового партнера.

Ключевые слова: генитальный герпес, глицирризиновая кислота, ацикловир.

N.M. NAZAROVA, MD, S.V. PAVLOVICH, PhD in medicine, M.E. NEKRASOVA

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

RECURRENT GENITAL HERPES: FEATURES OF DIAGNOSIS AND POTENTIAL OF MODERN THERAPY

Genital herpes (GH) is top-ranked in the sexually transmitted infection (STIs) rating, which is associated with a lifelong persistence of the virus in the infected patients, polymorphism of clinical manifestations of herpes infection, high percentage of relapsing forms of disease progression. Combination therapy with local use of activated glycyrrhizic acid-containing drug contributes to reducing the duration of GH relapse, more rapid healing of skin and mucosal lesions, increasing duration of the remission period. A patient can plan pregnancy in the absence of GH recurrence during pregravid preparation, in normocenosis of vagina and the absence of type 1 herpes simplex virus (HSV) DNA and type 2 HSV in the genital tract according to PCR test results, sufficient type-specific antiherpetic antibodies titer and absence of GH relapse in sexual partner.

Keywords: genital herpes, glycyrrhizic acid, acyclovir.

Генитальный герпес (ГГ) – хроническая пожизненная вирусная инфекция, передаваемая половым путем, которая вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) 2 и/или 1 типа.

Ежегодно ГГ заболевает около 500 тыс. человек. У большинства из них заболевание остается недиагностированным вследствие частых субклинических и атипических форм. В России заболеваемость ГГ в 2015 г. составила 13,5 случая на 100 тыс. населения: у лиц в возрасте 15–17 лет – 9,4 случая на 100 тыс. населения, а в возрасте старше 18 лет – 16,4 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ от 2015 г., в мире 536 млн инфицированных ВПГ 2 типа и 3,7 млрд инфицированных ВПГ 1 типа (67% населения). В многочисленных исследованиях на общей популяции показано, что женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни. Самая высокая заболеваемость ГГ регистрируется в возрастной группе 20–29 лет, а второй пик заболеваемости приходится на возраст 35–40 лет [1–3].

Возбудителем ГГ является ВПГ, облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L – Herpesviridae*, виду ВПГ. Данный вирус обладает пантропизмом (дерматонейротропный), т. е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови: Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам [4].

При изучении большого количества штаммов вируса были выделены 2 основные антигенные группы этих возбудителей – ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа, которые значительно различаются по вирулентности и патогенности. ВПГ 1 типа преимущественно инфицирует слизистую оболочку полости рта, и его распространение при заболевании полового тракта происходит преимущественно генитально-оральным путем, тогда как ВПГ 2 типа обладает большей тропностью к слизистой оболочке гениталий.

Результаты исследований Л.А. Марченко (2000) показали, что при инфицировании половых органов чаще выявляется ВПГ 2 типа (55%), ВПГ 1 типа выявляют в 27% случаев, смешанные типы – в 22% [5].

В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпесвирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы. На пути трансформации от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы. Под воздействием триггерных факторов (стрессовые ситуации, иммунодефицитные состояния и др.) происходят реактивация вируса и манифестация заболевания.

По клиническим проявлениям различают герпетическую инфекцию половых органов и мочеполового тракта (герпетический вагинит, цервицит, уретрит, цистит) и герпетическую инфекцию перианальных кожных покровов и прямой кишки [6].

Герпетический уретрит и цистит, как правило, возникают в первые 3 мес. после начала половой жизни или смены полового партнера и могут сопровождаться болями и режками при мочеиспускании, гематурией, частыми позывами и т. д. Герпес анальной области часто вызывает диагностические ошибки, т. к. очаг поражения часто представляет собой рецидивирующую трещину анальной области, и такие пациенты попадают к хирургам. Эти обстоятельства необходимо учитывать при планировании беременности в связи с существующей вероятностью развития во время беременности осложнений ВПГ-инфекции.

В зависимости от частоты обострений выделяют 3 степени тяжести ГГ: тяжелое течение – ремиссия от нескольких дней до 6 нед. (в год 6 или более рецидивов), средней тяжести – от 2 до 3 мес. (до 4 рецидивов в год), легкое – ремиссия не менее 4 мес. У 20% больных наблюдается 6 и более рецидивов ГГ в год. По данным Л.А. Марченко, типичные формы ГГ встречаются в 20% случаев, атипичные формы – в 60%, бессимптомные – в 20% [5].

В настоящее время следует особо подчеркнуть клинические проявления атипических форм ГГ: гиперемию и отечность кожных покровов и/или слизистых оболочек в области поражения при отсутствии патологических высыпаний; рецидивирующие трещины слизистой оболочки вульвы, которые самостоятельно эпителизируются через 4–5 дней; единичные или множественные везикулы с геморрагическим содержимым (геморрагическая форма); очаг поражения в виде зудящего пятна или папулы при отсутствии везикулезных элементов (абортная форма); кратковременное проявление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

ГГ относится к классу заболеваний, передаваемых половым путем. Заражение ГГ происходит в случае, когда у полового партнера, являющегося источником инфекции, имеются типичные герпетические высыпания

на половых органах или, что особенно важно, когда он выделяет вирус, не имея при этом типичных клинических симптомов заболевания (атипичная форма или бессимптомное вирусоносительство). В настоящее время известно, что за 7 дней до появления типичных герпетических высыпаний и в течение 7 дней после заживления герпетического очага больной продолжает бессимптомно выделять вирус, являясь источником заражения.

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период длится от 10 дней до 2–3 нед. Местным проявлениям могут предшествовать симптомы интоксикации: повышение температуры тела, недомогание, мышечные, суставные, головные боли. Часто отмечается регионарный лимфаденит.

Местные проявления при типичной форме характеризуются появлением отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне эритемы быстро появляются сгруппированные везикулы диаметром до 3–4 мм с серозным содержимым, число таких элементов варьирует от единичных до нескольких десятков. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуют эрозии, которые эпителизируются без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на половых губах (60–80%), слизистой влагалища (27–38%), шейки матки (12–88%), преддверия влагалища (27–38%), на коже промежности (8–17%), вокруг ануса и на ягодицах. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиняться до месяца. Период вирусовыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов [6, 7].

При первичном эпизоде ГГ частыми осложнениями бывают цервицит, уретрит, цистит, присоединение вторичной бактериальной инфекции. Неврологические осложнения отмечаются у 13–35% больных: ригидность затылочных мышц, светобоязнь, головная боль обычно возникают на 3–12-й день от момента появления высыпаний, возможно развитие стойкой сакральной радикуломиелопатии, паралича Белла (неврит лицевого нерва). Наибольшую опасность представляет развитие первичного ГГ во время беременности, в этом случае риск инфицирования плода составляет от 40% до 75%. Первичный эпизод ГГ у беременных женщин может вызвать выкидыш в I или II триместрах, внутриутробную гибель плода, преждевременные роды, пороки развития плода (микроцефалия, гидроцефалия).

При рецидивирующей форме ГГ клинические проявления, как правило, менее выражены, чем при первичном эпизоде, симптомы интоксикации отсутствуют или неярко выражены. Высыпания у женщин продолжают в среднем 3–9 дней. Около половины больных за 2 дня до появления высыпаний отмечают продромальные симптомы: покалывание, жжение, боль, зуд, чувство дискомфорта, иногда возникает боль по ходу седалищных нервов или тазовая невралгия. К факторам риска рецидивирования ГГ относятся: стресс – 78%, переутомление – 56%, менструация – 50%, половой акт – 38%, иммуносупрессивные заболевания – 24% [6].

При атипичной форме ГГ специфические проявления инфекции скрыты симптомами сопутствующих заболеваний. Так, клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей (85%), упорная вульводиния (78%), тазовый ганглионеврит (29%) [5]. Атипичная форма ГГ вызывает наибольшее число ошибок в постановке диагноза, поэтому проведение лабораторной диагностики герпеса во всех сомнительных клинических случаях обязательно.

План обследования при ГГ и подозрении на него включает в себя:

- осмотр наружных половых органов и гинекологический осмотр;
- пальпацию паховых лимфоузлов;
- вульво-, вагинускопию, кольпоскопию, перинеоскопию, аноскопию (при помощи кольпоскопа);
- обследование на ИППП, в т. ч. ВПГ 1 типа, ВПГ 2 типа (ПЦР-диагностика);
- анализ крови на выявление герпес-специфических антител (IgM, IgG);
- обследование на ВПЧ.

При атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики рекомендуется исследование содержимого везикул, смывов с тканей и органов, мазков-отпечатков, соскобов, биологических жидкостей и секретов организма молекулярно-биологическими методами. Обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени – предпочтительный метод диагностики, можно типировать ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа. Забор материала для выявления ВПГ необходимо проводить из цервикального канала и/или очагов герпетического поражения. Положительный результат анализа свидетельствует о наличии ГГ. В случае отрицательного результата у больных с подозрением на ГГ забор материала на ПЦР-диагностику ВПГ следует проводить 3 раза с интервалом в 1 мес. Частота выделения вируса у женщин может зависеть от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих ГГ, обследование на ВПГ в начале менструального цикла позволило правильно поставить диагноз.

В соответствии с международными рекомендациями (CDC, 2015), в качестве лекарственных препаратов для лечения ГГ должны использоваться пероральные аналоги нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) в виде эпизодической или супрессивной терапии [8]. Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов на любой стадии и препятствуют образованию новых вирусов. Эффективность различных режимов для лечения герпесвирусной инфекции доказана во многих клинических исследованиях. Основными целями лечения являются: снижение тяжести и сокращение продолжительности текущего рецидива; снижение частоты последующих рецидивов; предотвращение передачи вируса партнеру.

Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных ГГ определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность про-

ведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции – наряду с системной терапией целесообразно использование местного лечения [7–11].

Одним из противовирусных средств для наружного и местного применения, в т. ч. в качестве профилактики рецидивов заболевания, является Эпиген Интим спрей. В состав препарата входит активированная глицирризиновая кислота, получаемая путем экстракции из растительного сырья (корня солодки), оказывающая комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Активированная глицирризиновая кислота обладает прямым противовирусным действием, нарушая репликацию вирусов на ранних стадиях и вызывая выход вириона из капсида, что препятствует проникновению вируса в клетки. Также механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее дополнительной способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении Эпиген Интим спрея отмечаются уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A.

Эпиген Интим спрей стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Действующее вещество препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов (в частности, простагландинов) в очаге воспаления, способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки. Системная абсорбция глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови препарат определяется в следовых количествах [12].

Изучение локального действия глицирризиновой кислоты в составе препарата Эпиген Интим спрей проведено в сравнительном исследовании (Шуршалина А.В. и соавт., 2009) у 100 женщин с различной вирусной инфекцией половых органов, доказанной путем детекции ДНК вируса методом ПЦР [12]. 1-ю группу составили 30 женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), 2-ю группу – 30 женщин с типичной формой ГГ, 3-ю группу – 30 пациенток с цитомегаловирусом, контрольную группу – 10 здоровых женщин репродуктивного возраста. В каждой группе проводили местную терапию глицирризиновой кислотой (n = 20) или препаратом плацебо (n = 10) в течение 1 мес. Во 2-й группе на фоне применения Эпиген Интим спрея отмечалось быстрое купирование симптомов – вульводинии, зуда, жжения, наблюдалось более быстрое заживление поражений по сравнению с таковым при применении плацебо. На фоне терапии глицирризиновой кислотой у пациенток с остроконечными кондиломами вульвы отмечено купирование симптомов стойкого дискомфорта, зуда, жжения. Результаты исследования показали, что применение спрея Эпиген Интим сопровождается нормализацией соотношения цитокинов Th1 и Th2: уровни ключевых

провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ снизились до контрольных значений, содержание противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 повысилось, что связывали с выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием препарата.

Результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, показали высокую эффективность комплексной терапии рецидивирующего ГГ. Под наблюдением находились 36 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – 24,5 $\pm$ 3,1 года) с клинически верифицированным и лабораторно подтвержденным рецидивирующим ГГ [13]. Диагноз ГГ был верифицирован на основании жалоб, результатов осмотра, лабораторных методов диагностики – выявления ДНК ВПГ 1 и 2 типов в соскобах из цервикального канала и очагов поражения методом ПЦР в режиме реального времени. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что 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%). Рецидивы ГГ 3–4 раза в год наблюдались у 7 (19,4%) пациенток, у 17 (47,2%) – 6 рецидивов, 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%), 10 и более – у 7 (19,4%) пациенток. 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 гиперемированных слизистых оболочках гениталий: на больших половых губах – у 20 (55,6%), в области малых половых губ – у 12 (33,3%), в периаанальной области – у 4 (11,1%).

Всем пациенткам согласно стандартам лечения назначали противовирусную терапию ацикловиром в дозе 200 мг 5 р/сут в течение 5 дней. В комплексное лечение 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. 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.

Исчезновение таких симптомов, как боль, жжение, зуд наблюдалось через 1–3 дня (в среднем 2,2 $\pm$ 0,2 дня),

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 N01741/02 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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

также отмечались быстрое разрешение элементов и ускорение образования корочек и эпителизации. При оценке результатов проведенного лечения через 3 и 6 мес. наблюдения длительность межрецидивного периода увеличилась в 1,5–2 раза у 30 (83,3%) пациентов (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 ГГ. Таким образом, комплексная терапия с использованием Эпиген Интим спрея способствует сокращению продолжительности рецидива, более быстрому и безболезненному заживлению герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, увеличению продолжительности периода ремиссии [14].

Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки, нормоценозе влагалища, отсутствии вирусной ДНК ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа в половом тракте по данным ПЦР, достаточном титре типоспецифических противогерпетических антител и отсутствии рецидивов ГГ у полового партнера.

Согласно проведенным исследованиям, применение глицирризиновой кислоты возможно в период беременности, в т. ч. в качестве предгравидарной подготовки у пациенток с вирусными инфекциями (генитальный герпес, ПВИ) [12].

Многочисленные наблюдения показывают, что применение ацикловира во время беременности не вызывает развития пороков и дефектов плода, при этом препарат накапливается в амниотической жидкости. Лечение показано только при первичном эпизоде заболевания: ацикловир 400 мг 2 р/сут 5–10 дней, последующие рецидивы лечению не подлежат [10, 11, 13, 15]. Наружная и местная терапия препаратом Эпиген Интим спрей возможна в течение всего периода беременности.

Со срока 36–37 нед. беременности до родоразрешения проводится лечение по подозрению: ацикловир 400 мг 2 р/сут [8, 9]. За 1 мес. до предполагаемой даты родов – ежедневно 2 р/сут Эпиген Интим спрей.

Таким образом, ГГ занимает одно из ведущих мест в структуре ИППП, что связано с пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, высоким процентом формирования рецидивирующих форм течения заболевания. Комплексная терапия с использованием препарата активированной глицирризиновой кислоты (Эпиген Интим спрей) способствует сокращению продолжительности рецидива ГГ, более быстрому заживлению поражений кожи и слизистых оболочек, увеличению продолжительности периода ремиссии. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними 2006–2015 гг. М., 2007. / WHO document. The Global Strategy for the Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections for 2006–2015 M., 2007.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013, 110. / WHO. News bulletin. 2013, 110.
3. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (Статистические материалы). М., 2016, с. 99, www.mednet.ru. /Resources and activities of medical dermatovenereological organizations. Incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases (Statistical Materials). M., 2016, p. 99, www.mednet.ru.
4. 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 Res Man*, 2008, 4(2): 409–417.
5. Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В. Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом. *Вопр. гин. акуш. и перинатологии*, 2004, 6: 90–93. / Marchenko LA, Lushkova IP, Shurshalina AV. Treatment of patients with recurrent genital herpes. *Vopr. Gin. Akush. i Perinatologii*, 2004, 6: 90–93.
6. Bartlett BL, Tyring 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: 190–195.
7. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Int Med*, 2008, 168(11): 1137–1144.
8. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(3): 27–32.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016: 655–664. /Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually Transmitted Infections. 5th ed., reviewed and added. M.: Business Express, 2016: 655–664.
10. 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. /Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guidelines for the management of patients with genital herpes (2010). *Effektivnaya Farmakoterapiya (Akusherstvo i Ginekologiya)*, 2012, 2: 4–15.
11. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клин. рекомендации. М., 2012: 20–24. / Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Clinical guidelines. M., 2012: 20–24.
12. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. *Акушерство и гинекология*, 2009, 3: 1–4. / Shurshalina AV, Krechetova LV, Ziganshina MM, Sukhikh GT. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 3: 1–4.
13. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*, 2009, 3: 42–47. /Kuzmin VN. Modern view of the clinical course, diagnosis and therapy of genital herpes in women. *Lechashchy Vrach*, 2009, 3: 42–47.
14. Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Мрегрян А.Н., Довлетханова Э.Р. Активированная глицирризиновая кислота в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Медицинский совет*, 2017, 13: 128–132. / Abakarova PR, Mezhevitinova EA, Mheryan AN, Dovletkhanova ER. Activated glycyrrhizic acid in the combination therapy of recurrent genital herpes. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 13: 128–132.
15. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Cent Dis Control Prev*, 2010: 20–25.

Е.В. СТРЕЛЬНИКОВА, к.м.н., Т.А. ФЕДОРОВА, д.м.н., профессор, С.Р. ГУРБАНОВА, к.м.н., И.В. ЗАВЬЯЛОВА, к.м.н., О.М. БОРЗЫКИНА
 Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
 Минздрава России

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Железодефицитная анемия во время беременности и в послеродовом периоде – достаточно частое явление. Она ассоциируется с увеличением материнской, плодовой и младенческой заболеваемости. В статье рассмотрены основные точки диагностики железодефицита и существующие варианты его коррекции, зависящие от срока беременности, тяжести анемии, необходимой скорости восстановления дефицита железа, противопоказаний и приверженности терапии. Отмечены высокая эффективность и безопасность лечения железодефицитной анемии внутривенным введением карбоксимальтозата железа во II и III триместрах беременности, а также в послеродовом периоде.

Ключевые слова: анемия, железодефицит, беременность, послеродовый период, карбоксимальтозат железа.

E.V. STRELNIKOVA, PhD in medicine, T.A. FEDOROVA, MD, Prof., S.R. GURBANOVA, PhD in medicine, I.V. ZAVYALOVA, PhD in medicine, O.M. BORZYKINA

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

PRINCIPLES OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY AND THE POSTNATAL PERIOD

Iron deficiency anemia occurs frequently in pregnancy and in the postnatal period. It is associated with the increased maternal, fetal and infant morbidity. The article considers the main points of iron deficiency diagnosis and the existing options of its correction depending on the duration of pregnancy, the severity of anemia, the necessary rate of recovery of iron deficiency, contraindications and adherence to the therapy. It emphasizes the high efficacy and safety of treatment of iron deficiency anemia with intravenous administration of iron carboxymethyltosate during the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, and in the postnatal period.

Keywords: anemia, iron deficiency, pregnancy, postnatal period, iron carboxymethyltosate.

По данным ВОЗ, железодефицитная анемия (ЖДА) выявляется у 1,8 млрд обитателей нашей планеты. Основные причины развития анемии в целом связаны с кровотечениями, нарушением синтеза гемоглобина (Hb), а также с иммунным или неиммунным гемолизом [1, 2].

Самое часто встречающееся отклонение от нормы в человеческой популяции – дефицит железа, данный факт с уверенностью экстраполируется и на категорию беременных женщин [3, 4]. Так, по данным многих исследований, дефицит железа как причина анемии беременных выявляется у 70–95% пациенток [5]. Столь высокий процент обусловлен рядом факторов: нередко беременность наступает на фоне уже существующего железодефицита, также этому способствует более тщательное обследование женщины при наступлении беременности. Даже в развитых странах Европы и на территории России около 30% женщин фертильного возраста еще на этапе планирования беременности страдают ЖДА, а скрытый дефицит железа наблюдается почти у половины данной категории пациенток [4, 6, 7]. Недостаточный запас железа нередко обусловлен особенностями диеты (вегетарианство), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, длительными обильными менструациями и др., что в связи с возрастающими потребностями в железе на фоне беременности приводит к развитию анемии [3]. При повторных беременностях процент развития ЖДА выше, и она практически неизбежна у женщин, имевших четверо и более родов, т. к. при каждой

беременности, родах, лактации железо теряется в значительной степени [3, 8]. Суммарная потеря этого микроэлемента за беременность составляет около 1400 мг, для восполнения ее требуется 1,5–2 года [5].

Известно, что при беременности в организме женщины происходит ряд физиологических изменений, в т. ч. и со стороны крови. Разница в увеличении объема плазмы (30–50%) и глобулярного объема (25%) во время беременности приводит к физиологической гемодилюции [8]. Поэтому пороговые величины нормативных значений уровня гемоглобина снижены. Так, по определению Всемирной организации здравоохранения, нижним пределом для уровня гемоглобина у беременных женщин в I и III триместрах считается 110 г/л. Ввиду максимального за беременность увеличения объема плазмы во II триместре Американским центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) предложено считать анемией для данного срока снижение уровня Hb < 105 г/л [3, 4]. В послеродовом периоде клинически значимым является уровень Hb < 100 г/л/ (CDC, 1998) [8–10].

Клинические проявления железодефицита при беременности неспецифичны, за исключением случаев тяжелой анемии. Хорошо известно, что ЖДА представляет собой важный фактор риска в отношении материнской и плодовой заболеваемости и смертности [6, 8, 11]. В многочисленных исследованиях подтверждены увеличение риска преждевременных родов, нарушений плацентации, возрастание количества случаев отслойки плаценты и кровотечений в родах, чаще регистрируются

синдром задержки развития плода и низкий вес новорожденного [11, 12]. Наличие анемии во время беременности значительно повышает частоту переливания крови в родах и послеродовом периоде, особенно у пациенток с ожидаемой высокой кровопотерей (предлежание и вращение плаценты, большая миома и т. д.), что само по себе может потенциально вызвать огромное количество осложнений. Доказано, что наличие аллогенных трансфузий значительно увеличивает послеоперационную заболеваемость и смертность [13, 14]. Поэтому в акушерстве, как и в других областях хирургии, должна действовать принятая во всем мире стратегия Patient blood management, направленная на минимизацию аллогенных гемотрансфузий, важным пунктом которой является своевременная предоперационная оптимизация запасов гемоглобина и железа [13, 15–17].

В послеродовом периоде ЖДА тесно связана с послеродовой депрессией, стрессом, тревожностью, когнитивными нарушениями, способствует повышению частоты инфекционно-воспалительных осложнений и ассоциируется с увеличением длительности пребывания в стационаре, что приводит к повышению экономических затрат на проводимое лечение [11, 18].

Плод достаточно защищен от воздействия материнского дефицита железа в связи с повышением активности плацентарных транспортных белков, но данные свидетельствуют о том, что недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития железодефицитных состояний в первые 3 мес. жизни новорожденного. Это в дальнейшем приводит к снижению у таких детей уровня интеллектуального развития, работоспособности и к нарушениям поведения [3, 11, 19, 20]. Yusravati et al. показали, что дефицит железа у матери оказывает косвенное влияние на снижение концентрации нейротрофического фактора в гиппокампе новорожденного, который играет важную роль в развитии способностей к обучению, памяти и поведения [21]. В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия ЖДА оказывают положительное воздействие на исходы беременности как для матери, так и для плода [11, 19].

Зачастую первое, на что обращают внимание врачи при диагностике ЖДА у беременных, является снижение уровня гемоглобина. Кроме того, в клиническом анализе крови обращают на себя внимание гипохромия эритроцитов (снижение МСН) и микроцитоз (снижение МСВ). Чаще всего изменение указанных показателей происходит еще до момента появления жалоб, поскольку при наступлении беременности женщина принимается под тщательный медицинский контроль и регулярно проходит обследование.

До недавнего времени основой диагностики железодефицитных состояний служил низкий уровень железа сыворотки крови. Однако, согласно данным современной литературы, этот параметр в настоящий момент не является значимым критерием определения железодефицита, поскольку железо является лабильным показателем, его уровень меняется в зависимости от времени суток, после приема пищи, и может быть ложнонормальным или завышенным, если пациентка накануне приняла хотя бы 1 таблетку перорального препарата железа. В связи с этим

в настоящее время «золотым стандартом» для констатации недостатка железа считается низкий уровень ферритина (пороговое значение < 30 мкг/л) [7, 22]. Сывороточный ферритин – это гликопротеин, уровень которого при отсутствии воспалительного процесса четко отражает запасы железа в организме. Это основной показатель, который снижается при недостатке железа. Однако ферритин не входит в стандарты обследования беременных женщин, тем более при нормальном уровне гемоглобина. Тем не менее мы считаем, что показанием для его обязательного определения вне анемии должны служить: многократные роды (3 и более), интервал менее 1 года после предыдущей беременности, вегетарианство, возраст до 20 лет, недавний анамнез кровотечения, высокий риск кровоточивости, анемия в анамнезе, предшествующая терапия парентеральным препаратом железа [4].

Необходимо помнить о возможности ложнонормальных (либо повышенных) уровней ферритина, поскольку последний является острофазным белком, и его повышенный уровень может регистрироваться при наличии в организме очага острой или хронической инфекции. В этом случае для дифференциальной диагностики исследуется уровень С-реактивного белка. По той же причине определение ферритина в первые 6 нед. послеродового периода бессмысленно, т. к. значения могут быть недостоверными. Если до момента родов причиной анемии служил железодефицит, то он сохранится и после родоразрешения [22].

Помимо перечисленных показателей в биохимическом анализе крови ориентируются на повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом. В последние годы появилась возможность определения растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), концентрация которых в условиях дефицита железа увеличивается, а также гепсидина – белка острой фазы воспаления, позволяющего дифференцировать истинную ЖДА от анемии хронических воспалительных заболеваний. Гепсидин снижает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, блокирует высвобождение железа из макрофагов, снижает способность красного костного мозга его усваивать и способствует развитию анемии.

Любой установленный железодефицит во время беременности должен предполагать его коррекцию [4, 17, 18, 23, 24]. Необходимо понимать, что железосодержащая диета назначается, но купировать недостаток железа только с ее помощью невозможно. Обычный пищевой рацион обеспечивает поступление в организм примерно 10,5 мг железа, из которого усваивается только 10–15%. Поэтому на фоне повышенных потребностей элемент все же не поступает с пищей в достаточном количестве.

Терапией первой линии является назначение пероральных препаратов железа [24]. Это связано с тем, что, во-первых, в случае истощения запасов железа в организме стимулируется его всасывание через кишечную стенку. Во-вторых, повышенный эритропоэтин-индуцированный эритропоэз во время беременности также увеличивает абсорбцию железа. Такая сочетанная стимуляция всасывания железа была подтверждена в исследованиях, показав-

ших, что с увеличением срока беременности наблюдается повышение поглощения железа, причем наиболее выражено это происходит после 20 нед. беременности.

Выбор перорального препарата железа с учетом индивидуальных особенностей пациентки – задача непростая. На рынке представлено большое количество препаратов (соли железа двух- или трехвалентные). Двухвалентные формы лучше всасываются, быстрее восполняя недостаток железа, т. к. железо свободно диффундирует через каналы ДМТ1-белков и ферропортин. Соли трехвалентного железа всасываются хуже (уровень доказательности 1А), т. к. необходим активный (энергозависимый) транспорт с участием феррооксидаз. Однако трехвалентное железо меньше раздражает стенку ЖКТ и, соответственно, лучше переносится, вызывает меньше побочных эффектов. Дополнительные компоненты также влияют на эффективность и переносимость перорального железа. Некоторые комбинации способствуют лучшему всасыванию (витамины С, D, L-серин, медь, марганец) и улучшают переносимость (медь, марганец), другие решают проблемы сочетанного дефицита (витамин В₁₂, фолиевая кислота, медь), приводящего к анемии [25].

Рекомендуемая в большинстве источников суточная доза элементарного железа для лечения ЖДА составляет 100–200 мг. Назначение более высоких доз неоправдано, поскольку всасывание достигает предела, а побочные эффекты усиливаются. Существует и другое мнение относительно дозировок и режима приема. В настоящее

время абсолютно доказано, что основным регулятором уровня железа в организме является гепсидин. Он продуцируется клетками печени и действует на ферропортин в кишечной стенке, вызывая его интернализацию и разрушение, ухудшая тем самым всасывание [26]. В разных исследованиях оценивается реакция гепсидина на прием перорального железа. Недавно было доказано, что требуется 48 ч для устранения блокирующего эффекта гепсидина в ответ на пероральное введение железа. Исследователи делают выводы о том, что для предотвращения блока всасывания, вызванного гепсидином, необходимо либо уменьшать ежедневную дозу железа до 40–60 мг, либо рекомендовать прием препарата в дозе 100 мг через день. Это, по мнению авторов, может улучшить усвоение железа и снизить количество нежелательных реакций [2, 27].

Все клиницисты и исследователи сходятся во мнении, что крайне неправильно прекращать прием препарата сразу же после нормализации гемоглобина. Терапия должна продолжаться в течение 4–6 мес., чтобы восполнить запасы железа и нормализовать уровень ферритина. Однако уже через 2–3 нед. после начала приема пероральных форм железа необходимо провести контрольное исследование уровня гемоглобина, чтобы убедиться, что лечение идет успешно. Прирост уровня Hb менее чем на 10 г/л свидетельствует о недостаточном эффекте либо об отсутствии эффекта от проводимой терапии и требует ее пересмотра [14, 24].



**Минимальное вмешательство –
максимальный результат**

**Иновационная форма
внутривенного железа**

**Возможность вводить до 1000 мг
железа за одну короткую инфузию
(15 мин.) без введения тест-дозы**

Не содержит декстран

**Оригинальный препарат
из Швейцарии**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.

Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания. На правах рекламы.
Дата выхода рекламы: апрель 2018 г.

Сокращенная информация по применению.
Торговое название препарата: Феринжект® (Ferinjekt®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксималтозат. **Действующее вещество:** железа карбоксималтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжекта®) более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю.

Противопоказания: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксималтозата, раствору железа карбоксималтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек; пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг; острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Полная информация содержится в инструкции по применению.**

**VIFOR
PHARMA**



феринжект®
железа карбоксималтозат

Искусство ферротерапии

Международные рекомендации подчеркивают важную роль заместительной внутривенной терапии препаратами железа в лечении анемии. Различные исследования показали, что последняя превосходит пероральную с точки зрения скорости и абсолютной степени увеличения гемоглобина [7, 17, 23, 24].

В I триместре беременности внутривенное введение железа противопоказано. Со II триместра и далее на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде внутривенные препараты применяются в следующих клинических ситуациях: анемия средней и тяжелой степени ($Hb < 90$ г/л); наличие противопоказаний к приему пероральных форм; непереносимость пероральных препаратов железа; их неэффективность; клиническая необходимость быстрого транспорта железа в его депо (большой срок беременности, предлежание плаценты, предоперационная подготовка, предстоящее родоразрешение у пациенток, отказывающихся от гемотрансфузий по личным причинам); лечение железодефицитных состояний, требующих быстрого и надежного замещения потерь железа в организме, как альтернатива гемотрансфузиям (тяжелая постгеморрагическая анемия, невозможность осуществить гемотрансфузию).

В литературе подчеркивается важная роль заместительной терапии внутривенными препаратами железа, если до оперативного вмешательства, которое нельзя отложить, остается меньше 2 мес. [17, 24]. Экстраполируя данное заключение на акушерство, можно с уверенностью сказать, что в III триместре беременности препаратом выбора также должны стать внутривенные формы [20]. На данном сроке остается недостаточно времени, чтобы препараты для пероральной терапии могли быть эффективны. Это важно, чтобы снизить проявления ЖДА и восполнить запасы железа до родов в целях предотвращения анемии в родах и минимизации аллогенных гемотрансфузий. Доступные внутривенные препараты железа включают: декстраны железа, глюконат железа, сахарат железа и появившийся относительно недавно карбоксимальтозат железа.

Последний представляет собой новый недекстрановый комплекс железа, преимуществом которого является возможность введения высоких доз в короткий промежуток времени [24]. Его молекула представлена ядром, содержащим соль железа, окруженным углеводной оболочкой, что позволяет ретикулоэндотелиальной системе обрабатывать и выделять железо для эритропоэза и хранения. Железо в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабосвязанного железа (также называемого лабильным или свободным), в связи с чем препарат не обладает гисто- и гепатотоксичностью. Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин соответственно). Препарат лишен декстран-индуцированных побочных эффектов, поэтому риск анафилаксии или серьезных реакций гиперчувствительности очень низок, и тестовая доза не требуется [26].

На основании имеющихся данных многочисленных исследований и нашего собственного опыта следует сказать, что карбоксимальтозат железа является наиболее предпочтительным из числа внутривенных препаратов во время беременности [25]. Во всех описанных исследованиях карбоксимальтозат железа превосходил сравниваемые препараты (пероральное железо, сахаратный комплекс железа и декстран железа) с точки зрения эффективности и обладал очень низким уровнем нежелательных побочных эффектов [27]. В недавно опубликованном крупном рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с карбоксимальтозатом железа во время беременности не выявлено никаких нежелательных эффектов у новорожденных, матери которых получали данный препарат [26]. В модели плацентарного кровотока показано, что карбоксимальтозат железа не проникает через плацентарный барьер к плоду.

Достаточно интенсивно проводятся исследования по применению карбоксимальтозата и в послеродовом периоде. Он протестирован в нескольких рандомизированных многоцентровых исследованиях в сравнении с пероральными препаратами железа и продемонстрировал выдающийся профиль безопасности в сочетании с большой эффективностью [7, 18]. По сравнению с сахаратом железа, который также хорошо переносится, у карбоксимальтозата есть преимущество в эффективности и значительно более высокой максимальной дозе (1000 мг на инфузию для карбоксимальтозата по сравнению с 200 мг для сахарата). Комфорт пациента и снижение затрат, связанных с меньшим количеством инфузий, усиливают преимущество трехвалентной карбоксимальтозы перед сахаратом железа [26].

Кумулятивная доза внутривенного препарата в мг элементарного железа, необходимая для восстановления уровня гемоглобина Hb и восполнения запасов железа, рассчитывается в зависимости от дефицита железа в организме и массы тела по формуле Ganzoni:

Дефицит Fe [мг] = вес тела [кг] $\times$ ($Hb1 - Hb2$) $\times$ 2,4 + 500 мг, где

- $Hb1$ – целевой гемоглобин в г/дл;
- $Hb2$ – фактический гемоглобин в г/дл;
- 2,4 – постоянный коэффициент;
- 500 мг – депо железа для веса тела 35 кг и больше.

Карбоксимальтозат железа вводят в виде инфузии в течение 15–30 мин. Разовая доза – до 1000 мг железа (не более 20 мг железа на 1 кг массы тела). Инфузии можно повторять с недельными интервалами до достижения кумулятивной дозы.

Нет рутинной необходимости определять уровень ферритина в первые 3–4 нед. после внутривенной терапии железом, т. к. он быстро и значительно возрастает после внутривенного введения, а затем медленно снижается в среднесрочной перспективе.

Критические значения гемоглобина, при которых оправданно переливание компонентов донорской крови, составляют <70 г/л, однако необходимость трансфузии зависит от стабильности гемодинамических параметров и степени выраженности анемического синдрома.

Переливание эритроцитсодержащих сред возможно в качестве дополнительного терапевтического подхода в случае острой массивной кровопотери в родах или послеродовом периоде [14, 15, 17, 24].

Представленные данные свидетельствуют о важности своевременной диагностики и раннего начала терапии ЖДА во время беременности и в послеродовый период. Ключевой точкой диагностики железодефицита у беременных и является уровень ферритина <30 мкг/л. Железодефицит, не скорректированный до родов, предполагает наличие его и в послеродовом периоде. При анемии легкой степени в любом сроке беременности и после родов препаратами первой линии являются пероральные формы железа, длительность применения которых не ограничивается только нормализацией уровня гемоглобина, а должна продолжаться еще в течение 3–4 мес. для восполнения депо железа. Начиная со II триместра и далее на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде при снижении гемоглобина ниже 90 г/л, неэффективности, непереносимости, наличии противопоказаний к пероральным формам железа необходимо рассмотреть варианты внутривенного введения препаратов железа. В III триместре беременности также рационально

использование внутривенных форм, позволяющих к сроку родоразрешения полностью нивелировать дефицит железа. Расчет кумулятивной дозы производится исходя из степени анемии и массы тела пациентки. Среди парентеральных форм железа предпочтение отдается карбоксимальтозату железа как наиболее благоприятно зарекомендовавшему себя в плане максимальной эффективности, лучшего профиля безопасности и удобства применения (короткое время введения, высокая разовая доза, низкая кратность инфузий). Гемотрансфузии для коррекции тяжелой (гемоглобин <70 г/л) ЖДА применяются только по жизненным показаниям, в случае появления гемодинамической нестабильности и при клинических проявлениях тяжелого анемического синдрома.

Разработанные подходы к диагностике и терапии ЖДА во время беременности и в послеродовом периоде позволяют улучшить исходы беременности и родов, снизить частоту аллогенных трансфузий, сократить экономические затраты на лечение и улучшить качество жизни описанной группы пациенток.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикке Г.Б. Анемия беременных – проблема общественного здравоохранения. *Фарматека*, 2017, 12(345): 8–13./ Dicke GB. Anemia in pregnancy: a public health problem. *Farmateka*, 2017, 12 (345): 8–13.
2. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Oct 19, 10: CD009997.
3. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017 Dec 8, 2017(1): 152–159.
4. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита. *Акушерство и гинекология*, 2014, 8: 138–143./ Vinogradova MA, Fedorova TA, Rogachevsky OV. Anemia in pregnancy: algorithms for diagnosis and treatment of iron deficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 8: 138–143.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2008 Jul, 112(1): 201–207. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181809c0d.
6. Martínez García RM. Supplements in pregnancy: the latest recommendations. *Nutr Hosp*, 2016 Jul 12, 33(Suppl 4): 336.
7. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Eder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol*, 2015 Sep, 12(3): 173–181.
8. Reymann C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med*, 2011 Mar, 39(2): 113–121.
9. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*, 1998, 47(RR-3): 1–29.
10. Druker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. 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 Dec, 55(12): 2799–2806.
11. Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *BMJ Glob Health*, 2016 Apr 7, 1(1): e000026.
12. Shander A et al. From bloodless surgery to patient blood management. *Mt Sinai J Med*, 2012 Jan-Feb, 79(1): 56–65.
13. Musallam KM et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011 Oct 15, 378(9800): 1396–1407.
14. Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*, 2017 Jun, 34(6): 332–395.
15. Sheikh M, Hantoushadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahimihasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*, 2017 Mar, 56(2): 901–908.
16. Liu L, Xiao Y, Zou B, Zhao LL. Study of the significance of iron deficiency indexes and erythrocyte parameters in anemic pregnant women and their newborns. *Genet Mol Res*, 2015 Apr 15, 14(2): 3501–3508.
17. Auerbach M, James SE, Nicoletti M, Lenowitz S, London N, Bahrain HF, Derman R, Smith S. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravidas. *Am J Med*, 2017 Dec, 130(12): 1402–1407.
18. Yusrawati Rina G, Indrawati LN, Machmud R. Differences in brain-derived neurotrophic factor between neonates born to mothers with normal and low ferritin. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(2): 389–392.
19. Breyman C, Honegger C, Hösl I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*, 2017 Dec, 296(6): 1229–1234.
20. Low MS, Grigoriadis G. Iron deficiency and new insights into therapy. *Med J Aust*, 2017 Jul 17, 207(2): 81–87.
21. Стуклов Н.И., Кунина М.Ю., Семенова Е.Н. Эффективность и переносимость препаратов железа. Что важнее? Существует ли оптимальное решение? *Поликлиника*, 2014, 2: 48–53./ Stuklov NI, Kunina MYu, Semenova EN. Efficacy and tolerability of iron supplements. Which is more important? What is optimal solution? *Polyklinika*, 2014, 2: 48–53.
22. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther*, 2011 Jan 20, 5: 51–60.
23. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018 Mar, 44(3): 417–424.
24. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M; Anaemia Working Group España. A Multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth*, 2011 Sep, 107(3): 477–478.
25. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*, 2009, 69(6): 739–756.
26. Pels A, Ganzevoort W. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Anemic Pregnant Women: A Retrospective Case Control Study. *Obstet Gynecol Int*, 2015, 2015: 728952. doi: 10.1155/2015/728952.
27. Daniilidis A, Panteleris N, Vlachaki E, Breyman C, Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. *J Obstet Gynaecol*, 2017 Oct 23: 1–5.

ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ

У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сенсибилизация резус-отрицательной матери резус-положительными эритроцитами плода в 1% случаев может происходить в процессе беременности и в 10% случаев после родов при поступлении плодовых антигенов в материнский кровоток [1, 2]. Иммунологическая несовместимость плода и матери по резус-фактору является основной причиной гемолитической болезни новорожденного. В статье обоснована необходимость проведения профилактики резус-сенсибилизации после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

Ключевые слова: резус-сенсибилизация, несовместимость, невынашивание, привычный выкидыш, анти-Rh(D)-иммуноглобулин.

N.K. TETRASHVILI, MD, A.K. MILUSHEVA, A.A. AGADZHANOVA, MD

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

THE PREVENTION OF RH-IMMUNIZATION IN WOMEN AFTER SURGICAL CORRECTION OF ISTHMO-CERVICAL INSUFFICIENCY

Sensitization occurs when an Rh-negative mother is exposed to Rh-positive fetal red blood cells during pregnancy in 1% of cases and after delivery in 10% of cases, when fetal antigens enter mother's circulation [1, 2]. A major cause of HDN is an incompatibility of the Rh blood group between the mother and fetus. The article substantiates the necessity of prophylaxis of rhesus sensitization after surgical correction of isthmocervical insufficiency.

Keywords: rhesus-sensitization, incompatibility, miscarriage, habitual miscarriage, anti-Rh(D)-immunoglobulin.

В настоящее время резус-сенсибилизация определяется как иммунная реакция резус-отрицательной матери в виде образования антирезусных антител в ответ на эритроцитарные антигены (чаще D-антигены) резус-положительного плода, попавшие в материнский кровоток во время беременности, в родах, при проведении акушерских операций и лечебно-диагностических манипуляций. До 95% всех клинически значимых случаев гемолитической болезни плода обусловлены несовместимостью по Rh-фактору [2–4].

Следствием этого процесса являются гемолитическая анемия и желтуха плода, в результате возникает компенсаторное экстрамедуллярное кроветворение, очаги которого локализуются преимущественно в печени плода, что приводит к нарушению ее функций. Развиваются портальная гипертензия, гипопроотеинемия, водянка плода, т. е. комплекс нарушений, называемый эритробластозом плода.

Для предотвращения резус-сенсибилизации матери используют анти-Rh(D)-иммуноглобулины. В настоящее время в мире принята тактика введения антирезусных иммуноглобулинов всем резус-отрицательным женщинам при резус-положительной крови супруга с 28 по 34 нед. беременности [1, 4], что позволяет снизить риск иммунизации на 90%.

Аntenатальная профилактика резус-иммунизации является исключительно важной задачей у всех резус-

отрицательных женщин, беременных от резус-положительного партнера.

Сенсибилизация может произойти на любом сроке беременности и зависит от объема плодово-материнского кровотока и силы ответа иммунной системы матери [5].

Количество крови, которое может вызвать резус-иммунизацию, может быть и небольшим – в исследованиях было показано, что большинство женщин были сенсибилизированы объемом плодово-материнского кровотока менее 0,1 мл [6].

Современные рекомендации относят медикаментозное прерывание беременности к одному из факторов риска развития резус-сенсибилизации. Эксперты рекомендуют назначение минимальных доз антирезусного иммуноглобулина (250–600 МЕ) на ранних сроках беременности (до 12 нед.). В 99% случаев объем плодово-материнского кровотока не превышает 4 мл. Дозировка 625 МЕ считается достаточной для нейтрализации 4 мл крови (из расчета, что 125 МЕ нейтрализуют 1 мл) [7].

У женщин с привычным выкидышем беременность часто осложняется кровотечениями в I триместре беременности. В этой связи необходимым является введение препарата анти-Rh(D)-иммуноглобулина (Резонатив) после подтверждения отсутствия в крови резус-антител и подтверждения развивающейся маточной беременно-

сти данными УЗИ: до 12 нед. беременности доза составляет 125 мкг (625 МЕ).

Резонатив® – единственный антирезусный иммуноглобулин, зарегистрированный на территории РФ в дозе 625 МЕ (125 мкг), что позволяет адекватно (без необходимости введения избыточного количества иммуноглобулина) решать проблему профилактики резус-сенсibilизации на ранних сроках беременности – до 12 нед., при различных осложнениях, сопровождающихся плодово-материнским кровотечением, а также после операций по поводу внематочной беременности, абортов, различных инвазивных диагностических процедур.

Антирезусные иммуноглобулины 1250–1500 МЕ не делятся до 625 МЕ ввиду потери стерильности и объема, в связи с высокой вязкостью препарата.

В национальных клинических рекомендациях 2017 г. «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода» указано на необходимость дополнительной антенатальной профилактики при следующих клинических ситуациях: «При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации – введение в I триместре 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах – 1250–1500 МЕ (250–300 мкг) анти-Rh(D)-иммуноглобулина. К данным клиническим ситуациям относятся биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, состояния после перенесенной абдоминальной травмы во время беременности, акушерские кровотечения» [1].

Особую настороженность необходимо проявлять у женщин с неоднократными репродуктивными неудачами, привычным выкидышем, т. к. беременность у этих женщин часто осложняется кровотечениями, во II триместре беременности –

истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), что, безусловно, требует антенатальной профилактики резус-сенсibilизации. Известно, что женщины с привычным выкидышем составляют группу риска по развитию плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, досрочному родоразрешению [8]. Пациентки с привычным выкидышем – как правило, женщины с нереализованной репродуктивной функцией, в этой связи проблема резус-сенсibilизации осложняет прогноз беременности исходного высокого риска.

Упомянутый серкляж – хирургическая коррекция ИЦН, часто не оценивается акушерами-гинекологами как фактор риска резус-иммунизации. Вместе с тем встречаются клинические наблюдения, свидетельствующие о появлении резус-антител у серонегативных женщин после хирургической коррекции ИЦН.

В феврале 2014 г., согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов, именно хирургическая коррекция ИЦН была признана терапией выбора у женщин с наличием в анамнезе преждевременных родов и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального УЗИ [9]. Немецкие авторы на основании анализа ретроспективного материала признали, что при пролабировании плодного пузыря хирургическая коррекция позволяет продлить беременность в среднем на 10 нед. по сравнению с 1 нед. при консервативном ведении пациентки [10]. Аналогичные данные получены японскими и канадскими клиницистами, на основании чего активная тактика была признана предпочтительной [11, 12].

Согласно данным отделения профилактики и лечения невынашивания беременности (2-го акушерского отделения патологии беременности), ИЦН осложняет беременность 20–30% женщин с привычным выкидышем. Мы определяем ИЦН как укорочение длины шейки матки по данным трансвагинального УЗИ до 2,5 см и менее, часто с появлением



Резонатив®
Иммуноглобулин человека антирезус

- **Единственный антирезусный иммуноглобулин в дозе 625 МЕ¹**
- **Профилактика резус-сенсibilизации как на ранних, так и на поздних сроках беременности, а также после родов:²**

• до 12 недель*	- 625 МЕ (мини-доза)
• после 12 недель*	- 1250 МЕ
• на 28-32 неделе	- 1250 МЕ
• после родов	- 1250 МЕ

Представительство АООО «Октафарма Нордик АБ», Швеция
119002, г. Москва, Денежный переулок, д. 11, стр. 1
Телефон: + 7 (495) 785 45 55
Факс: + 7 (495) 785 45 58

octapharma®
За безопасное и оптимальное использование белков человека

1. <http://gris.rosminzdrav.ru/Default.aspx> последний доступ 09.02.2017.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Резонатив® ЛРС-000970/10.

*Профилактика при различных осложнениях: внематочной беременности, искусственном или спонтанном аборте, пузырном заносе, внутриутробной смерти плода, трансплацентарном кровотечении, при проведении амниоцентеза, биопсии хориона или других акушерских манипуляций, при получении травмы органов брюшной полости во время беременности. Перед назначением препарата Резонатив®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией. 07.10.17/02.RUS. Реклама

характерных жалоб на ощущение распирания, покалывания во влагалище.

За 2016 г. в отделении профилактики и лечения невынашивания беременности нами проведено 345 хирургических коррекций ИЦН, из них 25 – при пролабировании плодного пузыря во влагалище и цервикальный канал. Из 345 женщин 56 беременных были резус-отрицательными, что составило 16,2%.

Всем пациенткам до проведения хирургической коррекции ИЦН был взят анализ на резус-антитела, во всех случаях они не обнаружены. Сразу после проведения операции внутримышечно вводилось 250 мкг (1250 МЕ) препарата анти-Rh(D)-иммуноглобулина (Резонатив). Доза анти-Rh(D)-иммуноглобулина была выбрана, исходя из сроков беременности, в которые проведена профилактика резус-сенситизации, во всех наблюдениях это был II триместр беременности.

Проанализированы течение беременности и родоразрешение женщин после проведения антенатальной профилактики резус-сенситизации.

Своевременными родами завершилось 60/65 беременностей (92,3%). У всех беременных проведена основная антенатальная профилактика резус-сенситизации в сроках 28–34 нед. беременности препаратом Резонатив, т. к. следовые резус-антитела от введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина к данным срокам беременности не определялись.

Ни в одном наблюдении не зарегистрирована резус-сенситизация во время беременности и в послеродовом периоде. Проведенные мероприятия, безусловно, не

исключают постнатальной профилактики анти-Rh(D)-иммуноглобулином, проводимой в первые 72 ч после родоразрешения. Вероятность развития резус-сенситизации при подобном комбинированном антенатальном и постнатальном введении анти-Rh(D)-иммуноглобулина снижается приблизительно в 100 раз.

Согласно российским рекомендациям [1], при резус-положительной принадлежности крови новорожденного показано проведение специфической профилактики резус-изоиммунизации путем внутримышечного введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина в дозе 1250–1500 МЕ (250–300 мкг), оптимально – непосредственно после получения результатов исследования крови ребенка, желательно не позже, чем через 72 ч после родов [1] (предпочтительно – в течение первых 2 ч). Однако если по каким-либо причинам профилактика не была проведена, возможно введение анти-Rh(D)-иммуноглобулина в период до 10 сут после родов [3].

Подобный подход минимизирует риск развития резус-сенситизации у резус-отрицательных женщин, в т. ч. и при осложненном течении беременности, даже при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур.

Только строгое соблюдение всех требований протокола позволит снизить процент резус-сенситизации у пациенток как с неотягощенным акушерским анамнезом, так и с привычным выкидышем.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Адамьян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Конопляников А.Г., Тетрашвили Н.К., Михайлов А.В., Филиппов О.С. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Письмо Минздрава от 18 мая 2017 г. № 15-4/10/2-3300./ Savelyeva GM, Adamyan LV, Kurtser MA, Sichinava LG, Panina OB, Konoplyannikov AG, Tetruashvili NK, Mikhailov AV, Philippov OS. Rh-sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol). Letter of the Ministry of Health No. 15-4/10/2-3300 of May 18, 2017.
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Конопляников А.Г. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенситизацией. Диагностика, лечение, профилактика. Методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012. 18 с. / Savelyeva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Konoplyannikov AG. Hemolytic disease of the fetus in pregnant women with rhesus-sensitization. Diagnosis, treatment, prevention. Methodical letter of the Ministry of Health and Social Development, 2012. 18 p.
3. Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство. 2015: 324–334./ Konoplyannikov AG, Pavlova NG. Isoserological blood incompatibility of mother and fetus. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In the book: *Akusherstvo. National guidelines*. 2015: 324–334.
4. Crowther C, Middleton P, McBain R. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2013, 2.
5. NICE Guidelines. Pregnancy (rhesus negative women) – routine anti-D. 2008.
6. ACOG Practice Bulletin No. 4. Prevention of Rh D Alloimmunization. 1999. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999 Jul, 66(1): 63–70.
7. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus*, 2015, 13 (1): 109–34. doi 10.2450/2014.0119-14.
8. Carp H. Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment – 2015.
9. Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2014 Feb, 123(2 Pt 1): 372–379. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
10. Schubert RA, Schleussner E, Hoffmann J, Fiedler A, Stepan H, Gottschlich A. Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage-clinical results of a retrospective analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2014 Aug, 218(4): 165–170.
11. Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014 Feb, 40(2): 381–386.
12. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013 Dec, 35(12): 1115–1127.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНУЮ КОНТРАЦЕПЦИЮ

Цель исследования: оценить распространенность дефицита магния (ДМ) у женщин, использующих гормональную контрацепцию (ГК), включенных в исследование MAGYN2, определить особенности клинической симптоматики ДМ и эффективность препарата Магне В₆ форте для восполнения ДМ и повышения качества жизни пациенток.

Материал и методы: обследовано 1904 женщины, использующие ГК. На I этапе была проведена оценка распространенности ДМ на основании опросника MDQ и (или) определения уровня магния в сыворотке крови. Далее пациентки были разделены на две группы: I – без ДМ (n = 996) и II – с установленным в ходе исследования ДМ (n = 908). Изучались: клиническая симптоматика, обусловленная ДМ, и качество жизни женщин по опроснику WHOQOL-BREF. На II этапе проводилось лечение пациенток с ДМ препаратом Магне В₆ форте в течение 4 нед. с оценкой его эффективности.

Результаты: распространенность ДМ в популяции пациенток, принимающих ГК, – 47,7%. Наиболее тяжелыми проявлениями ДМ были раздражительность, повышенная утомляемость, состояние хронического стресса. Клиническая эффективность Магне В₆ форте подтверждена повышением уровня магния в сыворотке крови (с $0,67 \pm 0,09$ до $0,79 \pm 0,26$ ммоль/л, $p < 0,001$), нормализацией оценки по данным MDQ (с $42,5 \pm 11,4$ до $22,7 \pm 14,9$ балла, $p < 0,001$), снижением тяжести более половины симптомов ДМ в 2 раза, повышением качества жизни в диапазоне от 20 до 32% по 5 доменам опросника WHOQOL-BREF.

Заключение: применение препарата Магне В₆ форте у женщин, использующих ГК, способствует уменьшению симптомов ДМ и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, дефицит магния, Магне В₆ форте, качество жизни.

A.D. MAKATSARIYA¹, RAS corresponding member, MD, Prof., G.B. DIKKE², Honored Scientist and Education Worker, MD, Prof.

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

IMPACT OF MAGNESIUM DEFICIENCY ON THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN USING HORMONAL CONTRACEPTION

Objective of the study: estimate the prevalence of magnesium deficiency (MD) in women using hormonal contraception (HC), who are enrolled in the MAGYN2 study, determine the clinical features of MD and the efficacy of Magne B6 Forte in replenishing magnesium deficiency and improving the patients' quality of life. **Material and methods:** 1,904 women using HC were examined. At stage I, the prevalence of MD was assessed on the basis of the MDQ questionnaire and/or serum magnesium levels were determined. Then the patients were divided into two groups: I – without magnesium deficiency (n = 996) and II – with identified MD (n = 908) during the study. The following parameters were determined: clinical symptomatology caused by MD, and the women's quality of life using the WHOQOL-BREF questionnaire. At stage II, patients with MD received Magne B6 Forte for 4 weeks with an assessment of its efficacy. **Results:** The prevalence of MD in the population of patients taking HA is 47.7%. The most severe manifestations of MD included irritation, increased fatigue, chronic stress state. The clinical efficacy of Magne B6 Forte was confirmed by increased serum magnesium levels (from 0.67 ± 0.09 to 0.79 ± 0.26 mmol/L, $p < 0.001$), normalization of the MDQ score (from 42.5 ± 11.4 to 22.7 ± 14.9 points, $p < 0.001$), double reduction of severity of more than half the symptoms of MD, improved quality of life in the range of 20 to 32% in 5 domains of the WHOQOL-BREF questionnaire. **Conclusion:** The use of Magne B6 Forte in women using HC helps to reduce symptoms of MD and improve the quality of life.

Keywords: hormonal contraception, magnesium deficiency, Magne B6 Forte, quality of life.

Дефицит магния (ДМ) является распространенным и составляет в популяции 15%, среди женщин – 30%, а субоптимальные уровни магния в крови выявляются у 34% населения [1]. Еще чаще ДМ обнаруживается у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов (ГК). По результатам исследования MAGIN1 он установлен у 67% женщин [2]. Эта ситуация усугубляется начальным дефицитом магния [3], поскольку реальное его поступление в организм с пищей в 2 раза ниже суточной потребности [4].

В метаанализе (95 статей, 3 РКИ) показано, что наличие предшествовавшего дефицита витаминов и микроэлементов усугубляется при приеме ГК пропорционально длительности их использования. В связи с этим прием витаминов и микроэлементов может быть полезным, в том числе для снижения побочных эффектов ГК [5]. К наиболее уязвимым микронутриентам относятся фолиевая кислота, витамины В₂, В₆, В₁₂, С, Е и минералы – магний, селен и цинк. В докладе ВОЗ указывается, что влиянию ГК на потребность в микронутриентах должно

быть уделено особое внимание [6]. Врачам рекомендуется рассматривать такой подход для пользователей ГК как профилактическую стратегию первой линии [6].

Для более углубленного изучения влияния магния на состояние женщин репродуктивного возраста в России проведено исследование, получившее название MAGYN2, результаты которого приводятся ниже.

Цель исследования: оценить распространенность ДМ у женщин, использующих ГК, включенных в исследование MAGYN2, определить особенности клинической симптоматики ДМ и эффективность препарата Магне В₆ форте для восполнения ДМ и повышения качества жизни пациенток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование MAGYN2 [7] проведено в 2016 г. в 20 городах России с участием 238 акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинических организаций. В общей сложности в исследование были включены 11 424 женщины: по 1904 пациентки в каждой из 6 подгрупп: женщины, получающие ГК; пациентки с предменструальным синдромом; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ); пациентки, получающие МГТ (включая хирургическую менопаузу); женщины с остеопорозом; женщины в репродуктивном периоде с другими гормонально зависимыми состояниями [7]. Настоящая публикация посвящена анализу только подгруппы пациенток, применяющих ГК.

Дизайн. Популяционное исследование (I этап). Простое проспективное когортное неконтролируемое клиническое исследование (II этап).

Объект: 1904 женщины, принимающие ГК, которые были разделены на две группы: I – пациентки без ДМ (n = 996) и II – пациентки с установленным в ходе исследования ДМ (n = 908).

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза МКБ-10: Z30.4 – Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств; информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: беременность и лактация; анемия; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения; текущий прием или прием за 1 мес. до включения в исследование препаратов магния, антигипертензивной, антиаритмической, антацидной или психотропной терапии, которые могли повлиять на интерпретацию результатов; почечная недостаточность; индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Средний возраст женщин составил $30,3 \pm 6,6$ года. Основными видами используемых контрацептивов были:

комбинация эстрогена с прогестагеном в монофазном режиме – 73,2%, в многофазном режиме – 12,3%, вагинальное кольцо или пластырь – 5,5%, средства, содержащие только прогестины (таблетки, внутриматочная система, имплантат), – 9,7%.

Распространенность ДМ, определенного по опроснику и/или уровню магния в плазме крови у женщин, принимающих ГК, в среднем составила 47,7% (908/1904). По результатам опросника умеренный ДМ наблюдался у 37% пациенток, принимавших ГК, у 5% – выраженный ДМ

Методы. На I этапе изучалась распространенность ДМ по уровню магния в сыворотке крови и/или по опроснику MDQ [8]. На II этапе проводилось лечение пациенток группы с ДМ препаратом, содержащим магния цитрат 618,43 мг (соответствует 100 мг Mg²⁺) и пиридоксина гидрохлорид 10 мг (Магне В₆ форте), в течение 4 нед. [9]. Собирались сведения о нежелательных реакциях и соблюдении режима приема препарата Магне В₆ форте. Эффективность лечения оценивалась на основании анализа динамики содержания магния в сыворотке крови, показателей опросника MDQ [8], симптомов ДМ [10], их тяжести – по 10-балльной шкале, качества жизни – по опроснику WHOQOL-BREF [11].

При статистической обработке результатов использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, 95%-ного доверительного интервала, нормальности распределения данных (критерий Шапиро – Уилка), t-критерия Стьюдента или его непараметрической альтернативы (критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая клиническая характеристика пациенток.

Распределение пациенток по возрастным группам представлено в *таблице 1*. Большинство из них находилось в возрасте 21–40 лет (87,6%).

Обследованные женщины не имели избыточной массы тела: средний ИМТ составил $22,7 \pm 4,7$ кг/м². Особенности становления и характера менструаций не выявлено, они были регулярными у 93,1 и 92,5% (p>0,05) женщин I (без ДМ) и II групп (дефицит магния) соответственно. Дисменорея отмечалась у 9,4 и 14,8% (p = 0,001), предменструальный синдром – у 6,2 и 7,9% (p>0,05).

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным группам (n,%)

Состояние/диагноз	Возраст, лет					Всего
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	
Прием гормональной контрацепции, абс. (%)	92 (4,8)	946 (49,7)	721 (37,9)	141 (7,4)	4 (0,2)	1904 (100)

Таблица 2. Тяжесть симптомов дефицита магния (баллы)

Симптомы дефицита магния	Группа I (без ДМ), n = 996			Группа II (с ДМ), n = 908			p
	n	%	M ± δ	n	%	M ± δ	
Раздражительность	748	75,1	3,5 ± 2,5	820	90,3	5,1 ± 2,5	<0,001
Выпадение волос, повышенная ломкость ногтей	675	67,8	2,7 ± 2,1	699	77,0	3,7 ± 2,6	<0,001
Слабость	614	61,7	2,4 ± 2,1	749	82,5	3,7 ± 2,3	<0,001
Быстрая утомляемость	608	61,0	3,2 ± 2,6	741	81,6	4,7 ± 2,6	<0,001
Состояние хронического стресса	540	54,2	2,6 ± 2,8	649	71,5	4,6 ± 2,9	<0,001
Нарушения сна	497	49,9	1,8 ± 2,2	661	72,8	3,2 ± 2,5	<0,001
Головная боль	505	50,7	2,4 ± 2,6	617	68,0	3,7 ± 2,9	<0,001
Мышечная слабость	443	44,5	1,5 ± 2,1	564	62,1	3,0 ± 2,5	<0,001
Боль в спине	476	47,8	1,8 ± 2,3	504	55,5	2,6 ± 2,6	<0,001
Головокружение	453	45,5	1,2 ± 1,8	524	57,7	2,2 ± 2,3	<0,001
Спазмы в нижних конечностях	411	41,3	1,1 ± 2,0	549	60,5	2,7 ± 2,5	<0,001
Онемение конечностей	393	39,5	1,0 ± 1,8	516	56,8	2,4 ± 2,6	<0,001
Боль в животе, колики	413	41,5	1,4 ± 2,1	468	51,5	2,1 ± 2,2	<0,001
Чрезмерное потоотделение	384	38,6	0,9 ± 1,8	438	48,2	2,0 ± 2,5	<0,001
Тахикардия	372	37,4	0,8 ± 1,7	425	46,8	1,7 ± 2,2	<0,001
Парестезия	347	34,8	0,4 ± 1,3	409	45,0	1,3 ± 1,9	<0,001
Шум в ушах	349	35,0	0,4 ± 1,1	368	40,5	0,9 ± 1,6	<0,001
Ощущение комка в горле	336	33,7	0,4 ± 1,2	346	38,1	0,9 ± 1,8	<0,001
Тремор	326	32,7	0,3 ± 1,0	332	36,6	0,6 ± 1,3	<0,001
Чувство удушья	328	32,9	0,2 ± 1,1	303	33,4	0,5 ± 1,3	0,001
Приливы	315	31,6	0,1 ± 0,7	306	33,7	0,5 ± 1,4	<0,001
Синдром Хвостека	309	31,0	0,1 ± 0,7	283	31,2	0,1 ± 0,7	0,494

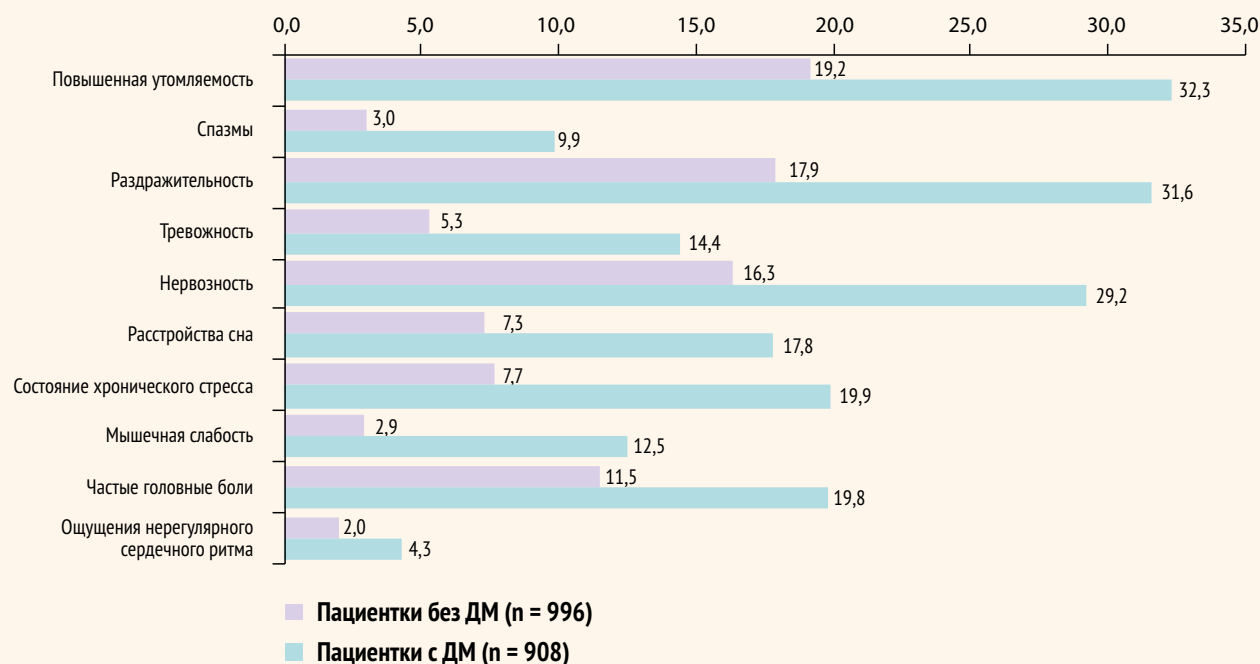
соответственно. Наиболее частыми заболеваниями в анамнезе были: частые вирусные инфекции (в I группе – 14,2%, во II – 16,7%, $p>0,001$), заболевания желудочно-кишечного тракта (13,9 и 14,0%, $p>0,05$), вегетососудистая дистония (13,2 и 15,4%, $p>0,05$), заболевания ЛОР-органов (11,0 и 12,3%, $p>0,05$), остальные – суммарно менее 20%. Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были: заболевания шейки матки и вульвы (18,7 и 18,4%, $p>0,001$), воспалительные заболевания половых органов (10 и 11%, $p>0,001$), диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (5,3 и 5,5%, $p>0,001$), остальные – суммарно менее 10%.

Распространенность ДМ, определенного по опроснику и/или уровню магния в плазме крови у женщин, принимающих ГК, в среднем составила 47,7% (908/1904). По результатам опросника умеренный ДМ наблюдался у 37% пациенток, принимавших ГК, у 5% – выраженный ДМ.

Характеристика симптомов ДМ. Распространенность жалоб, обусловленных ДМ, представлена на *рисунке*. Обращает на себя внимание то, что все изученные симптомы встречались значительно чаще в группе пациенток с ДМ по сравнению с пациентками без него. Наиболее распространенными симптомами, характерными для ДМ (первые пять ранговых мест), являются: (I) повышенная утомляемость, (II) раздражительность, (III) нервозность, (IV) частые головные боли, (V) состояние хронического стресса.

Характеристика симптомов по степени тяжести представлена в *таблице 2*, откуда видно, что наиболее тяжелыми проявлениями ДМ (первых три ранговых места) были: (I) раздражительность, (II) повышенная утомляемость, (III) состояние хронического стресса.

Оценка клинической эффективности препарата Магне В₆ форте. Используемые врачами схемы лечения препаратом Магне В₆ форте, назначенные на 1-м визите, приведены в *таблице 3*.

Рисунок. Распространенность жалоб у женщин, принимающих гормональные контрацептивы (%)

Оценка клинической эффективности препарата Магне В₆ форте у женщин с ДМ по результатам опроса показала значительное снижение частоты ДМ после 4 нед. лечения (табл. 4).

Степень тяжести всех симптомов ДМ снизилась после приема Магне В₆ форте (табл. 5). Анализ показал, что тяжесть таких симптомов, как онемение и судороги в нижних конечностях, раздражительность, повышенная утомляемость, головокружение, частые головные боли, тахикардия, парестезии, уменьшилась более чем в 2 раза.

Динамика показателей качества жизни пациенток после лечения препаратом Магне В₆ форте представлена в таблице 6.

Изменения в оценках через 4 нед. лечения по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми по всем сферам качества жизни.

Субъективная оценка врачами эффективности Магне В₆ форте: очень хорошая – 40%, хорошая – 44%, умеренная – 12%. Переносимость препарата 49% врачей оценили как очень хорошую, 41% – хорошую, 3% – умеренную.

Таблица 3. Режим и дозы препарата Магне В₆ форте, назначенные врачами на 1-м визите (абс./%)

Доза		Количество приемов в день			
		1	2	3	4
Количество таблеток	1	6/1,7%	50/13,9%	205/56,9%	3/0,8%
	2	0/0%	49/13,6%	45/12,5%	0/0%
	3	0/0%	1/0,3%	1/0,3%	0/0%

Нежелательных явлений зарегистрировано не было. Соблюдали назначения врача в отношении режима приема препарата 91,4% пациенток, преждевременного прекращения приема не отмечалось.

Обсуждение результатов

Среди отклонений элементного статуса населения недостаточность магния занимает одну из лидирующих позиций. Среди небеременных женщин ДМ является весьма распространенным и достигает 56,4% у женщин 14–18 лет, 38,3% – у 19–24-летних, 26,5% – у 25–34-летних. Причинами ДМ в организме небеременных женщин, кроме недостаточного поступления с пищей (30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности магния [12]), является влияние эстрогенов (гормональная контрацепция, МГТ), нарушающее абсорбцию магния в кишечнике, повышающее активность параситовидных желез, и возникающий при долговременном приеме эстрогеновых препаратов дефицит синергиста магния – витамина В₆ [13]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами M.F. Stanton et al.,

Таблица 4. Оценка степени тяжести дефицита магния до и после лечения препаратом Магне В₆ форте

Метод оценки	n	Исходная оценка	После 4 нед. лечения	p
Опросник MDQ, баллы	357	42,5 ± 11,4	22,7 ± 14,9	<0,001
Уровень магния в крови, ммоль/л	352	0,668 ± 0,086	0,786 ± 0,255	<0,001

Таблица 5. Динамика степени тяжести симптомов дефицита магния до и после лечения препаратом Магне В₆ форте (баллы)

Симптомы	n	Исходная оценка, М ± δ	После 4 нед. лечения, М ± δ	p
Слабость	227	3,99 ± 2,40	2,56 ± 1,93	<0,001
Нарушения сна	190	3,40 ± 2,48	2,21 ± 2,07	<0,001
Шум в ушах	108	0,82 ± 1,51	0,33 ± 1,02	0,004
Тахикардия	120	1,53 ± 2,39	0,81 ± 1,29	0,001
Приливы	101	0,22 ± 0,97	1,18 ± 1,97	<0,001
Чрезмерное потоотделение	130	1,72 ± 2,44	1,59 ± 2,04	0,557
Чувство удушья	102	0,56 ± 1,55	0,23 ± 0,66	0,017
Онемение конечностей	130	2,15 ± 2,42	1,07 ± 1,66	<0,001
Раздражительность	269	5,42 ± 2,55	2,97 ± 2,23	<0,001
Выпадение волос, ломкость ногтей	207	3,90 ± 2,69	2,41 ± 2,11	<0,001
Судороги в нижних конечностях	148	2,85 ± 2,63	1,28 ± 1,65	<0,001
Хронический стресс	185	4,55 ± 3,17	2,48 ± 2,49	<0,001
Мышечная слабость	159	3,03 ± 2,53	1,62 ± 1,69	<0,001
Ощущение комка в горле	107	0,77 ± 1,90	0,36 ± 1,09	0,012
Боль в животе, колики	121	1,52 ± 2,16	0,92 ± 1,55	0,005
Боль в спине	161	2,75 ± 2,56	2,08 ± 2,10	0,002
Головокружение	137	1,99 ± 2,38	0,81 ± 1,25	<0,001
Парестезии	111	0,90 ± 1,75	0,51 ± 1,17	0,014
Повышенная утомляемость	218	4,95 ± 2,82	2,87 ± 2,25	<0,001
Тремор	100	0,33 ± 1,10	0,27 ± 0,27	0,510
Головная боль	184	4,13 ± 3,01	2,08 ± 2,07	<0,001

которыми было показано, что женщины, принимающие ГК, имели более низкие значения содержания магния в сыворотке крови (в диапазоне 0,5–0,7 ммоль/л), чем небеременные женщины аналогичного возраста, которые не использовали ГК [14].

Степень тяжести всех симптомов ДМ снизилась после приема Магне В₆ форте. Анализ показал, что тяжесть таких симптомов, как онемение и судороги в нижних конечностях, раздражительность, повышенная утомляемость, головокружение, частые головные боли, тахикардия, парестезии, уменьшилась более чем в 2 раза

Биологическая роль магния в организме многогранна, поскольку он является важнейшим элементом многих биохимических процессов, таких как стабилизация ДНК в процессах митоза и мейоза, активизация более 300 ферментов, участие в процессах нервно-мышечной возбудимости и терморегуляции, углеводном, белковом и липидном обмене [15]. В связи с этим ДМ влияет на функционирование практически всех органов и систем –

возникают нарушения сердечного ритма, изменения свертывающей системы крови, увеличение уровня холестерина, головные боли, раздражительность и депрессия, бронхоспазм, нарушается функция иммунной системы [16–21].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются основным классом среди рецептурных препаратов, используемых большинством женщин начиная с раннего подросткового возраста. Был проведен ряд исследований с целью изучения физиологических изменений, которые происходят у женщин, принимающих КОК. К ним относятся изменения общего состояния здоровья, а также нутриентного статуса [22].

Ряд микроэлементов, в т. ч. магний, марганец и витамины группы В, являются кофакторами и коэнзимами, участвующими в важнейших метаболических процессах. Изменение содержания данных элементов в организме может привести к повышению риска сердечно-сосудистых событий, ряда онкологических заболеваний, ассоциированных с применением контрацептивов, а также ускорению процессов старения. В ряде исследований доказано, что применение контрацептивов влияет на уровни различных микроэлементов в организме. Так, в исследование O. Akinloye et al. [23] было включено 100 небеременных не кормящих женщин в возрасте

18–40 лет, которые применяли контрацептивы (КОК, инъекционные, внутриматочные контрацептивы) на протяжении как минимум 12 мес., в контрольную группу вошли 50 женщин, не применявших контрацептивы. Содержание микроэлементов измеряли в плазме крови. Было отмечено, что средний уровень цинка, селена, фосфора и магния у исследуемой группы был значительно ниже ($p < 0,05$), чем у контрольной группы. Однако средний уровень меди, железа, кальция и кадмия в сыворотке крови был значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Крупномасштабное исследование, проведенное в США [24], показало, что концентрация пиридоксальфосфата (метаболита витамина B_6) в плазме была значительно снижена у 75% женщин, принимавших КОК. В исследовании F. Lussana et al. [25] также наблюдалось снижение уровня витамина B_6 у женщин, принимающих КОК, и авторы предполагают, что, поскольку низкий уровень витамина B_6 независимо связан с повышенным риском артериальной и венозной тромбоэмболии, этим можно частично объяснить повышенный риск тромбоэмболии у женщин, принимающих КОК.

В зарубежных исследованиях была неоднократно доказана связь между приемом КОК и низким уровнем магния в организме [26–29]. В условиях ДМ в организме меняется соотношение кальция и магния, что может влиять на свертываемость крови. Таким образом, было высказано предположение, что снижение уровня магния в сыворотке является одной из причин повышенного риска тромбоза при использовании КОК [28]. Исходя из этих данных, считается целесообразным дополнительный прием магния во время применения КОК.

Настоящее исследование выявило значительный диапазон клинических проявлений ДМ, большинство из которых имеют тягостный характер и влияют на качество жизни (КЖ).

КЖ – понятие, обозначающее оценку, основанную на собственной степени удовлетворенности человеком определенным набором условий и характеристик жизни, включает состояние здоровья, которое, согласно мнению экспертов ООН, стоит на первом месте среди других 12 параметров [30]. В современной медицине исследо-

вание КЖ считают надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья населения, отдельных групп больных и конкретных индивидуумов, эффективности использования новых организационных, медицинских и фармакологических методов лечения [31].

Изучение КЖ, выполненное с помощью стандартной формы опросника WHOQOL-BREF [11], дало возможность получить комплексное представление о здоровье обследованных женщин. Оценка полученных параметров КЖ показала, что до лечения у женщин изучаемой группы показатели были достоверно ниже по сравнению с результатами, полученными после лечения, по шкалам, оценивающим физическое и психологическое здоровье, социальную активность (повышение составило от 20 до 26%). Улучшение указанных показателей привело в свою очередь к повышению удовлетворения состоянием своего здоровья на 31,5% и самостоятельной оценки КЖ – на 21,6%.

Причинами ДМ в организме небеременных женщин, кроме недостаточного поступления с пищей (30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности магния [12]), является влияние эстрогенов, нарушающее абсорбцию магния в кишечнике, повышающее активность паращитовидных желез, и возникающий при долговременном приеме эстрогеновых препаратов дефицит синергиста магния – витамина B_6

Исследования, посвященные изучению КЖ у женщин с ДМ, ограничены, однако имеются результаты, свидетельствующие о положительной динамике КЖ у женщин с гормонально зависимыми заболеваниями на фоне лечения препаратом Магне B_6 форте [32].

При оценке КЖ у пациентов важно понимать, что оценивается не тяжесть патологического процесса, а то, как пациент переносит свое состояние (заболевание) и оценивает оказанную ему медицинскую помощь.

Таблица 6. Динамика качества жизни пациенток после 4 нед. лечения препаратом Магне B_6 форте по данным опросника WHOQOL-BREF ($M \pm \delta$, баллы)

Сфера	Исходная оценка	После 4 нед. лечения	Изменение от исходного, %	p
Самостоятельная оценка качества жизни	3,05 $\pm$ 0,79	3,71 $\pm$ 0,58	+21,6	<0,001
Удовлетворенность состоянием здоровья	2,79 $\pm$ 0,81	3,67 $\pm$ 0,59	+31,5	<0,001
Физическое здоровье	20,8 $\pm$ 4,41	26,1 $\pm$ 3,17	+25,5	<0,001
Психологическое здоровье	17,7 $\pm$ 3,64	21,9 $\pm$ 2,63	+23,7	<0,001
Социальное взаимодействие	9,1 $\pm$ 2,30	10,9 $\pm$ 1,79	+19,8	<0,001
Окружающая среда	24,3 $\pm$ 4,86	27,8 $\pm$ 4,13	+14,5	<0,001

Понятие КЖ положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения. Именно поэтому пациент, являясь главным потребителем медицинских услуг, дает наиболее объективную оценку полученной медицинской помощи.

В современной медицине исследование КЖ считают надежным, высокоинформативным, чувствительным и экономичным инструментом оценки состояния здоровья населения, отдельных групп больных и конкретных индивидуумов, эффективности использования новых организационных, медицинских и фармакологических методов лечения

Клинические проявления ДМ не только снижают КЖ, но и воспринимаются женщинами как побочные эффекты от приема ГК, что ведет к частому отказу от их применения: 64% женщин отказываются от выбранного метода в течение одного года [33]. С другой стороны, в исследовании S. Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al. было показано, что частота прекращения приема ГК в связи с побочными эффектами значительно ниже при дополнительном приеме витаминно-минеральных комплексов: по сравнению с плацебо – в 2 раза (ОР = 2,26; 95% ДИ: 1,15–4,45) и с отсутствием добавок – в 3 раза (ОР = 3,15; 95% ДИ: 1,66–5,99) [34].

Работа по изучению бессонницы показала, что по сравнению с группой плацебо добавление магния приводит к статистически значимому увеличению времени сна, его эффективности, концентрации сывороточного мелатонина, кортизола, а также к снижению показателя по шкале ISI (Insomnia Severity Index – индекс оценки бессонницы) [35]. Анализ множественных сравнений показал, что женщины с депрессией имеют значительно более низкие уровни магния, чем женщины без депрессивных симптомов, и что магний может помочь предотвратить развитие депрессии или уменьшить ее проявления [36, 37]. Доказано, что ряд жалоб, связанных с предменструальным синдромом, определяет ДМ. Тахикардия, судороги мышц нижних конечностей, отеки, головные боли, так же как и повышенная зябкость, слабость, утомляемость, могут быть ассоциированы именно с ДМ, а применение магния и витамина B₆ устраняет эти клинические проявления [38]. Состояние психологического стресса выявлено у подавляющего большинства женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе, при этом выраженный стресс имел место у 33% пациенток, умеренный стресс – у 30%. Авторы рекомендуют включать в программу реабилитации таких женщин препараты магния наряду с психологической коррекцией [39].

По мнению B. López-González et al., важно контролировать состояние питания и поступление магния в организм у женщин, чтобы предотвратить возможные заболевания, связанные с ДМ [35]. Однако для этого недостаточно лишь диетических мероприятий. Для решения вопроса о необходимости коррекции ДМ необходимо

установить его наличие. Существуют простые и доступные способы диагностики ДМ: 1) общеклиническое обследование с выявлением микросимптомов магние-вой недостаточности; 2) использование опросника (тест, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО) или 3) определение содержания магния в сыворотке крови [8, 10]. При этом нет необходимости определять содержание магния перед началом приема ГК при отсутствии симптомов.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный ДМ, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания [9]. Лечение проводится на основании установленного диагноза по МКБ-10: «E61.2 – Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте пациентки.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный ДМ, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания

Препаратами выбора для долговременной профилактики и ДМ магния являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, магния пидолат, магния лактат и др.), которые значительно лучше усваиваются и восполняют ДМ, реже дают побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с неорганическими солями. Преимущества выбора цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биоусвояемостью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса, нормализацией pH крови, мочи, суставной жидкости [40]. Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин B₆), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются при совместном применении [4].

Для коррекции магниевового статуса важен выбор не только соли магния, но и конкретного препарата с учетом его лекарственной формы, состава вспомогательных веществ, фармакокинетического профиля. Назначая препарат, во внимание следует принимать накопленный пострегистрационный опыт клинического применения и терапевтическую эффективность препарата согласно наблюдательным исследованиям, проведенным в условиях реальной клинической практики. Так, можно отметить, что препараты Магне B₆ и Магне B₆ форте совместно были изучены в 50 пострегистрационных исследо-

ваниях и наблюдательных программах с участием более 9000 субъектов, из них 22 исследования – в области акушерства и гинекологии.

Еще один вопрос, требующий обсуждения, – выбор дозы при назначении препарата. В настоящем исследовании оптимальную дозу Магне В₆ форте назначали 71,3% врачей, недостаточную – 15,6%, избыточную – 13,1%. Режим терапии до восполнения ДМ (обычно продолжительность курса составляет 1 месяц). Предусматривает прием Магне В₆ форте по 3–4 таблетки в сутки, разделенные на 2–3 приема [9]. При недостаточной дозе препарата восполнение ДМ может продлиться на неопределенное время, а передозировка магния в случае почечной недостаточности может привести к развитию побочных реакций [9], хотя при нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь маловероятна. В исследовании MAGYN2 [7] совокупно Магне В₆ форте принимали 2142 пациентки, и на протяжении курса лечения побочных реакций не отмечалось, что говорит о хорошем профиле безопасности препарата и его переносимости пациентками. Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения знаний врачей и их практических навыков в отношении практики назначения препаратов в ходе непрерывного профессионального обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отмечается высокая распространенность ДМ у пациенток, принимающих ГК (47,7%). С учетом высокой распространенности ДМ среди женщин, применяющих ГК, и эссенциальной роли магния для физиологического течения беременности необходим особый подход к оценке нутритивного статуса и восполнения ДМ у женщин, планирующих беременность. Особенности клинического течения ДМ является более высокая частота симптомов по сравнению с таковой у женщин с достаточным уровнем магния. Клиническая эффективность Магне В₆ форте подтверждается повышением уровня магния в сыворотке крови, нормализацией оценки по данным опросника MDQ и повышением качества жизни пациенток. В ходе исследования продемонстрированы высокий уровень безопасности и переносимости препарата Магне В₆ форте, а также высокая комплаентность пациенток (91,4%).



Заявление о конфликте интересов. Выполнение работ по сбору, статистическому анализу материала и публикация статьи поддержаны АО «Санофи-авентис групп» (Франция)».

ЛИТЕРАТУРА

1. Rempis R. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*, 2001, 14(4): 283-290.
2. Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В. и др. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология*, 2015, 6: 91-97 / Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V. i dr. Rezul'taty issledovaniya defitsita magniya u patsiyentok s gormonal'no-zavisimymi zabolevaniyami. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2015, 6: 91-97.
3. Голованова В.А., Строкова О.А. Функциональное состояние репродуктивной системы молодых женщин в условиях дефицита витаминов антиоксидантного комплекса. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 2011, 16(135): 261-263 / Golovanova V.A., Stroкова O.A. Funktsional'noye sostoyaniye reproduktivnoy sistemy molodykh zhenshchin v usloviyakh defitsita vitaminov antioksidantnogo kompleksa. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011, 16(135): 261-263.
4. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 8(6): 20-28 / Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.YU. Magniy v akusherstve i ginekologii: istoriya primeneniya i sovremennyye vzglyady. *Trudnyy patsiyent*, 2008, 8(6): 20-28.
5. Dante G, Vaiarelli A, Facchinetti F. Vitamin and mineral needs during the oral contraceptive therapy: a systematic review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2014, 3(1): 1-10.
6. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(13): 1804-1813.
7. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., Хамани Н.М. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство и гинекология*, 2017, 5: 124-131.

МАГНЕ В₆[®]



БОЛЕЕ ЧЕМ У 80% БЕРЕМЕННЫХ ИМЕЮТСЯ ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ^{1,2}

Магне В₆[®] — единственная линейка препаратов магния,
отвечающая всем требованиям РОАГ к современным
магнийсодержащим ЛС³.

КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА



Европейский сертификат
качества Good Manufacturing Practices⁴

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА



22 исследования
в акушерстве и гинекологии⁵

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



Зарегистрирован в 52 странах.
46 лет применения во Франции⁴



Магне В₆^{®**} позволяет снизить риски акушерских
осложнений у женщин с дефицитом магния в **2 раза**⁶.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:



2-3 РАЗА В ДЕНЬ



ВО ВРЕМЯ ЕДЫ

1. Макария А.Д. и соавт. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012, 5 (11); 25-34. 2. Серов В.Н. и соавт. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. Акушерство и гинекология. № 6. 2014. С. 33-40. 3. 0 пленуме Президиума Российского общества акушер-гинекологов. Акушерство и гинекология. 2015; 5; 113-115. 4. Согласно внутренним данным группы компаний «Санofi». 5. Громова О.А. и соавт. Мета-анализ эффективности безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. Акушерство и гинекология. 2014; 10:34-41. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джабава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012, 5 (11); 25-34. Серов В.Н. и соавт. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2015; 6:91-97. 6. Снижение риска невынашивания на 51%, риска развития плацентарной недостаточности на 67%, риска преэклампсии на 65%, риска преждевременных родов — на 66%, данные метаанализа Громовой О.А., 2014⁵.
* Магне В₆[®] — единственная линейка магнийсодержащих ЛС для восполнения дефицита магния, зарегистрированных на территории РФ, среди лекарственных форм которой присутствует питьевой раствор, содержащий магния пидолат.
** Магне В₆[®] восполняет дефицит магния.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Действующие вещества: магния лактат, пиридоксина гидрохлорид. Показания к применению: установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность, фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет, непереносимость фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы, одновременный прием леводопы. Способ применения и дозы. Взрослым 6-8 таблеток в сутки, детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивать стаканом воды. Применять с осторожностью при умеренной степени почечной недостаточности. Нежелательные эффекты: аллергические реакции, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения. SARU.MGP.17.05.0669

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00 факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

SANOFI

для получения более подробной информации ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению.

8. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014, 2: 70-77 / Gromova O.A., Limanova O.A. Defitsit magniya i sudorogi myshts u beremennykh: vozmozhnosti terapii (kliniko-farmakologicheskaya leksiya). *Ginekologiya*, 2014, 2: 70-77.
9. Магне В₆® форте (Magne В₆® forte): таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. РЛС, 2016. Электронный ресурс: <http://www.rlsnet.ru/>. Magne В₆® forte (Magne В₆® forte): Tabletki, pokrytyye plenochnoy obolochkoy. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu. RLS, 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/>.
10. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с. / Spasov A.A. Magniy v meditsinskoj praktike. Volgograd, 2000. 272 s.
11. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF © World Health Organization 2004. URL: <http://www.who.int/>.
12. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. Изд. 3-е, перераб. и доп. М., 2007. 72 с. / Orlova S.V. Khelatnyye komplekсы v nutritsiologii i diyetologii. Izd. 3-ye, pererab. i dop. M., 2007. 72 s.
13. Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю. и др. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины. *Вопр. гинекол., акуш. и перинат.*, 2012, 4: 62-72 / Serov V.N., Kerimkulova N.V., Torshin I.YU. i dr. Zarubezhnyy i rossiyskiy opyt primeneniya magniya v akusherstve i ginekologii s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2012, 4: 62-72.
14. Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Col Nutrition*, 2013, 6(4): 313-319.
15. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный пациент*, 2012, 10(2-3): 34-37 / Budanov P.V. Lecheniye predmenstrual'nogo sindroma: sovremennyye predstavleniya i perspektivy. *Trudnyy patsiyent*, 2012, 10(2-3): 34-37.
16. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач*, 2009, 6: 16-19 / Nedogoda S.V. Rol' preparatov magniya v vedenii patsiyentov terapevticheskogo profilya. *Lechashchiy Vrach*, 2009, 6: 16-19.
17. Мубаракшина О.А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами. *Фарматека*. 2013, 18: 2-5 / Mubarakshina O.A. Osobennosti primeneniya preparatov magniya beremennymi zhenshchinami. *Farimateka*. 2013, 18: 2-5.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(11): 107-111 / Torshin I.YU., Gromova O.A. Mekhanizmy antistressovogo i antidepressivnogo deystviya magniya i piridoksina. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2009, 109(11): 107-111.
19. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев, 1992. 101 с. / Chekman I.S., Gorchakova N.A., Nikolay S.L. Magniy v meditsine. Kishinev, 1992. 101 s.
20. Gunther T. The biochemical function of Mg 2+ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes. Res.*, 2010, 23(1): 5-18.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *ПМЖ*, 2008, 16(4): 230-238 / Torshin I.YU., Gromova O.A. Displaziya soyedinite'noy tkani, kletochnaya biologiya i molekulyarnyye mekhanizmy vozdeystviya magniya. *PMZH*, 2008, 16(4): 230-238.
22. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, 17: 1804-1813.
23. Akinloye O et al. Effects of Contraceptives on Serum Trace Elements, Calcium and Phosphorus Levels. *West Indian Medical Journal*, 2011 Jun, 60(Issue 3): 308-315.
24. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1446-1454.
25. Lussana F, Zighetti ML, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res*, 2003, 112: 37-41.
26. Hameed A, Majeed T, Rauf S, Ashraf M, Jalil MA, Nasrullah M, Hussan A, Noreen R. Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2001, 13: 24-25.
27. Stanton MF, Lowenstein FW. Serum magnesium in women during pregnancy, while taking contraceptives, and after menopause. *J Am Coll Nutr*, 1987, 6: 313-319.
28. Olatunbosun DA, Adeniyi FA, Adadevoh BK. Effect of oral contraceptives on Serum magnesium levels. *Int J Fertil*, 1974, 19: 224-226.
29. Blum M, Kitai E, Ariel Y, Schnierer M, Bograd H. Oral contraceptive lowers serum magnesium. *Harefuah*, 1991, 121: 363-364.
30. Orley J, Kuyken W. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Quality of Life: International Perspectives. Division of Mental Health, World Health Organization. Proceedings of the Joint-Meeting Organized by the World Health Organization and the Fondation IPSEN in Paris, July 2-3, 1993: 41-57.
31. Проценко А.С., Абишев Р.Э. Современные тенденции оценки эффективности медицинской помощи через критерий качества жизни. Современная медицина: тенденции развития: мат. междунар. науч.-практ. конф., 2 апреля 2012, Новосибирск. Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. 132 с. / Protsenko AS, antistressovogo i antidepressivnogo deystviya magniya i piridoksina. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2009, 109(11): 107-111.
- Abishev RE. Sovremennyye tendentsii otsenki effektivnosti meditsinskoj pomoshchi cherez kriteriy kachestva zhizni. Sovremennaya meditsina: tendentsii razvitiya: mat. mezhdunar. nauch.-prakt. konf., 2 aprelya 2012, Novosibirsk. Novosibirsk: Sibirskaya assotsiatsiya konsultantov, 2012. 132 s.
32. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациентов с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *Совр. Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*, 2015, 2: 16-24 / Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova Ye.A., Ushakova T.I. Defitsit magniya u patsiyentov s gormonal'no-zavisimymi zabolevaniyami: farmakoepidemiologicheskij profil i otsenka kachestva zhizni. *Sovr. Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya*, 2015, 2: 16-24.
33. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception*, 2007, 76(4): 267-272.
34. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S et al. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2015, 20(5): 361-371.
35. López-González B, Molina-López J, Florea DI et al. Association between magnesium-deficient status and anthropometric and clinical-nutritional parameters in postmenopausal women. *Nutr Hosp*, 2014, 29(3): 658-664.
36. Stanisławska M, Szkup-Jabłońska M, Jurczak A et al. The Severity of Depressive Symptoms vs. Serum Mg and Zn Levels in Postmenopausal Women. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 157(1): 30-35.
37. Derom ML, Sayón-Orea C, Martínez-Ortega JM et al. Magnesium and depression: a systematic review. *Nutr Neurosci*, 2012, 16: 191-206.
38. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акуш., гинекол. и репродукция*, 2013, 7(2): 6-14 / Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*, 2013, 7(2): 6-14.
39. Вознесенская Н.Б., Козырева Е.В., Касымова Д.Р., Разубаева С.Н. и др. Психологический статус женщин с репродуктивными проблемами в анамнезе и его связь с дефицитом магния. *Ульяновский медико-биологический журнал*, 2016, 1: 88-95 / Voznesenskaya N.V., Kozyreva Ye.V., Kasymova D.R., Razubayeva S.N. i dr. Psikhologicheskij status zhenshchin s reproduktivnymi problemami v anamneze i yego svyaz' s defitsitom magniya. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*, 2016, 1: 88-95.
40. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: НЦНМО, 2012. 747 с. / Torshin I.YU., Gromova O.A. Ekspertnyy analiz dannykh v molekulyarnoy farmakologii. M.: NTSNMO, 2012. 747 s.



III Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов

31 мая — 2 июня 2018, Москва
Гостиница «Рэдиссон Славянская»



Раннее выявление рака репродуктивных органов. Чья всё-таки сфера ответственности? • Хирургия «быстрого пути» (fast-track) — мода или насущная потребность? • Опыт внедрения программ скрининга РМЖ. Трудности врачей неонкологического профиля: пути преодоления • Эпигенетическая модификация генома как основа канцерогенеза при РМЖ • Гиперплазия эндометрия: всегда предполагать рак! От дифференциальной диагностики к программе действий • Выбор тактики при CIN I и II. Допустима ли политика невмешательства? Каковы показания к хирургическому лечению? • Онкофертильность при злокачественных новообразованиях яичников: оставить шанс на материнство возможно • Доброкачественные и предраковые (VIN и VaIN) заболевания вульвы и влагалища. Что нового в мировых клинических рекомендациях? • Радиотерапия рака влагалища: по-прежнему ведущий метод? Преемственность в ведении пациента с раком простаты • Потенциал и доказательная база ультразвуковой и криоабляции в лечении рака простаты • Способы и возможности борьбы с гиперактивностью детрузора при заболеваниях предстательной железы • Мужская фертильность после лечения рака яичка, сперматогенез после химиотерапии • Роль циркумизии в раковой заболеваемости мужчин и женщин • Вакцинация мальчиков от ВПЧ: за и против • Мастер-класс «Видеоэндоскопия в онкогинекологии»



ОнкоЛатруль



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Только для медицинских работников

StatusPraesens
Profmedia

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА

В ГРУППЕ БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

В данной статье проведена оценка эффективности применения малых доз дипиридамола (Курантил®) [1, 2] с целью профилактики плацентарной недостаточности у женщин в группе высокого риска возникновения перинатальной патологии, с осложненным течением беременности в анамнезе. Раннее применение малых доз дипиридамола в группах высокого риска способствует достоверному снижению частоты внутриутробной задержки развития плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, дипиридамол.

T.M. SOKOLOVA, MD, I.O. MARINKIN, MD, Prof, V.M. KULESHOV, MD, K.Yu. MAKAROV, MD
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EXPERIENCE IN USING DIPYRIDAMOLE IN THE GROUP OF PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PERINATAL PATHOLOGY

This article provides the evaluation results of the efficacy of low-dose dipyridamole (Curantyl®) [1, 2] taken to prevent placental insufficiency in women in the group with a high risk of perinatal pathology and feto-maternal disease in past medical history. The early use of low-dose dipyridamole in high-risk groups contributes to a significant reduction in the frequency of intrauterine growth retardation, premature labour and birth of low birth-weight babies.

Keywords: placental insufficiency, intrauterine growth retardation, dipyridamole.

Плацентарная недостаточность (ПН) представляет собой острый или хронический клинко-морфологический симптомокомплекс, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [3]. Распространенность ПН является довольно высокой – при невынашивании встречается в 50–77% случаев, при преэклампсии – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25–45% [4]. Особенно часто хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) встречается у женщин с вирусной или бактериальной инфекцией [5]. В 60% ПН приводит к задержке развития плода. Среди детей, родившихся у женщин, перенесших ПН, перинатальная смертность достигает 10,3% у доношенных и 49% у недоношенных [6]. По срокам первичная ПН возникает до 16-й нед. беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации. Вторичная ПН развивается на фоне сформировавшейся плаценты (после 16-й нед. беременности) под влиянием экзогенных факторов [7]. Острая ПН связана с преждевременной отслойкой, инфарктами плаценты. ХПН может развиваться в различные сроки беременности, протекает длительно и может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [8]. Выделяют три патогенетических механизма развития ПН: плацентарно-мембранный механизм – снижение способности синцитиокапиллярной мембраны к транспорту метаболитов; клеточно-паренхиматозный, обуславливающий нарушение клеточной активности трофобласта; и гемодинамический механизм, при котором развиваются нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов кровообращения [9]. Основную роль в патогенезе ПН отводят нарушению маточно-плацентарной перфузии, что

приводит к снижению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту к плоду. Поскольку развитие структур и функций плаценты происходит поэтапно, патологические изменения, происходящие в плаценте, зависят от характера и времени воздействия неблагоприятных факторов. Нарушение эндоваскулярной миграции трофобласта в I триместре беременности приводит к задержке формирования маточно-плацентарного кровообращения с образованием некротических изменений плацентарного ложа, вплоть до его полного отграничения, и последующей гибели эмбриона. Недостаточность инвазии вневорсинчатого хориона приводит к неполному преобразованию спиральных артерий, что рассматривают как один из основных механизмов редукции маточно-плацентарного кровообращения с развитием гипоплазии плаценты и гипотрофии плода [7]. Нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к ишемии, нарушению микроциркуляции, отложению иммунных комплексов в трофобласте, нарушению его структуры, дисбалансу между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом, нарушению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту и доставки кислорода к плоду [10]. В зависимости от выраженности снижения доставки к плоду кислорода выделяют три последовательных этапа этого хронического патологического процесса: гипоксемию, гипоксию и асфиксию. Таким образом, имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией [7]. Недостаточные адаптационные изменения в системе гемостаза при беременности, а также дополнительные факторы риска (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет,

длительный прием гормональных препаратов и др.) могут способствовать реализации скрытой тромбофилии в форме тромбозов сосудов плацентарного комплекса и других органов (почки, головной мозг и др.) [11]. Это в последующем приводит к развитию и прогрессированию наиболее часто встречающихся акушерских осложнений – ПН и преэклампсии. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту [12]. При нарушении целостности эндотелия сосуда экспозиция коллагена базальной мембраны стимулирует очень быструю адгезию тромбоцитов и одновременно их агрегацию для закрытия дефекта. Вслед за начальной фазой адгезии происходит трансформация тромбоцитов, что приводит к образованию тромбоцитарной пробки, из которой высвобождаются белки, ферменты, вазоактивные и другие пептиды, способствующие дальнейшей агрегации тромбоцитов [13]. Результатом тромбоза сосудов плацентарного комплекса может стать полная блокада микроциркуляции, способствующая развитию тяжелых форм преэклампсии и полиорганной недостаточности.

В повседневной клинической практике ХПН выявляется у каждой третьей беременной женщины из группы высокого риска развития перинатальной патологии. Обеспечение более благоприятных перинатальных исходов гестационного процесса при данной патологии в значительной мере связано с возможностью пролонгирования беременности. Анализ многочисленных клинических наблюдений свидетельствует о том, что неблагоприятные перинатальные исходы при ХПН, задержке внутриутробного роста плода (ЗРП), длительной угрозе прерывания беременности и преждевременные роды в значительной мере обусловлены нарушениями фето- и маточно-плацентарного кровотока [14].

В комплексной терапии ХПН довольно широко используются антиагреганты и антикоагулянты [12]. Патогенетическим обоснованием для их применения служат сопутствующие данной патологии гемореологические нарушения [15].

Наиболее безопасный антиагрегант и ангиопротектор – дипиридамола, используемый в любые сроки беременности. Он улучшает микроциркуляцию в плаценте за счет увеличения интенсивности коллатерального кровотока, повышения синтеза ПГ₁₂, снижения активации и агрегации тромбоцитов, тормозит активность фосфодиэстеразы (фермента, разрушающего цАМФ) и потенцирует антиагрегантный эффект ПГЕ₁ и простагличина.

Но несмотря на довольно широкое использование антиагрегантов при лечении различных осложнений беременности, многие аспекты данной проблемы остаются невыясненными. Не решены, в частности, вопросы о дозовых режимах, оптимальных сроках начала, продолжительности и прекращении лечебного воздействия. Особое место занимает вопрос о возможности профилактического применения антиагрегантов как при беременности высокого риска, так и при различных проявлениях ПН.

Цель исследования – оценить эффективность применения малых доз дипиридамола (75 мг) с целью профилак-

тики ПН у женщин в группе высокого риска возникновения перинатальной патологии, с осложненным течением беременности в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в период 2015–2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

В ходе исследования было обследовано 58 пациенток, которые после ретроспективного изучения особенностей течения беременностей и перинатальных исходов в анамнезе составили группу риска по развитию ПН / осложнения предшествующих беременностей преэклампсией и/или ЗРП, антенатальной гибелью плода, преждевременными родами. Возраст обследованных колебался от 24 до 43 лет, в среднем – $26,3 \pm 5,2$ года. Пациентки разделены на две идентичные группы: 1-я группа – 32 беременные из группы риска, получавшие дипиридамола 75 мг/сут с момента диагностики наличия беременности, в среднем с 5–6 до 38 нед. беременности, и 2-я группа – 26 беременных из группы риска, не получавшие дипиридамола на протяжении всей беременности.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование: ретроспективный анализ, общий и гинекологический осмотр, гематологический и биохимический анализ, УЗИ органов малого таза с доплерометрией. Эффект дипиридамола оценивался путем изучения изменений маточно- и плодово-плацентарного кровотока с помощью доплерометрии сосудов матери и плода, исследования гемостазиологических показателей и изучения перинатальных исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что у всех беременных имелся отягощенный акушерский анамнез (перинатальные потери, преэклампсия, преждевременные роды, ЗРП). Гинекологические заболевания в анамнезе были у 58 женщин (100%): воспалительные заболевания матки и придатков – у 28 (48,28%), эрозия шейки матки – у 26 (44,8%), нарушения менструальной функции в репродуктивном возрасте – у 19 (32,8%); у 11 женщин (18,9%) – миома матки, у 8 (13,8%) – эндометриоз, у 2 (3,4%) – бесплодие первичное, у 7 (12,1%) – бесплодие вторичное. Экстрагенитальная патология выявлена у 27 женщин (46,6%): хронические заболевания почек и мочевыводящих путей – у 8 (29,6%), хронические заболевания ЖКТ и печени – у 10 (37,0%); эндокринной системы – у 11 (40,7%); миопия различной степени выраженности – у 6 (22,2%).

Таким образом, данная когорта беременных характеризовалась высокой частотой экстрагенитальных заболеваний и нарушений со стороны репродуктивной системы. При этом следует учитывать, что у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом нарушения гемодинамической адаптации возникают уже с первых недель беременности.

Предшествующая беременность в анамнезе у всех пациенток отягощена ХПН в 100% случаев (58 пациенток), умеренной преэклампсией – в 44,8% (26), тяжелой преэклампсией – в 6,9% (4), прерывание беременности в сроки до 22 нед. отмечено у 47 (81,0%) пациенток, преждевременные роды – у 11 (19%), ЗРП – у 4 (6,9%), антенатальная гибель плода – у 7 (12,1%). Оперативное родоразрешение проведено в 22 (37,9%) случаях; 37 (63,8%) новорожденных родились с массой тела 2500,0–3499,0 г, 21 (39,7%) – с массой тела менее 2500,0 г.

При анализе особенностей течения и исходов настоящей беременности у женщин 1-й и 2-й групп было отмечено, что гестационный процесс протекал без осложнений у 27 (84,4%) женщин 1-й группы и у 14 (53,8%) женщин 2-й группы. Осложнения беременности у пациенток 1-й группы: умеренная преэклампсия – у 5 (15,6%), преждевременные роды – у 2 (6,3%); ЗРП и антенатальная гибель плода не наблюдались. У 11 (34,4%) беременных проведено оперативное родоразрешение. Средняя масса тела новорожденных составила $3223,0 \pm 714,0$ г. У пациенток 2-й группы беременность осложнилась умеренной преэклампсией в 30,8% случаев (8), тяжелой преэклампсией – в 3,8% (1 случай), преждевременными родами – в 4 случаях (15,4%), ЗРП – у 1 (3,8%) пациентки, антенатальная гибель плода не наблюдалась. У 12 (46,2%) беременных проведено оперативное родоразрешение.

При сопоставлении приведенных выше клинических данных было отмечено, что на фоне длительного приема малых доз дипиридамола течение гестационного процесса у беременных из группы высокого риска несколько реже осложнялось умеренной преэклампсией, чем при приеме плацебо (15,6 и 30,8% соответственно), тяжелой преэкламп-

сией (0 и 3,8% соответственно), преждевременными родами (6,3 и 15,4% соответственно), ЗРП (0 и 3,8% соответственно). При оценке в 1-й группе все новорожденные (32) родились с массой тела 2500,0–3499,0 г, во 2-й группе 24 (92,3%) новорожденных родились с массой тела 2500,0–3499,0 г и 2 (7,7%) – с массой менее 2500,0 г.

Таким образом, проведенное исследование на нашей популяции беременных женщин из группы высокого риска по развитию ПН дает основание прийти к заключению, что раннее и длительное применение малых доз дипиридамола (75 мг) снижает риск развития ЗРП, способствует пролонгированию беременности и снижению частоты рождения маловесных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПН является следствием нарушения физиологической адаптации материнского организма при беременности. Своевременное выделение беременных из группы высокого риска, комплексное динамическое наблюдение во время беременности, раннее проведение лечебно-профилактических мероприятий могут служить существенным резервом снижения перинатальной патологии, связанной с ХПН [16, 17]. В целях профилактики ПН у беременных из группы высокого риска рекомендуются длительный прием малых доз дипиридамола (Курантил 75 мг) с ранних сроков беременности и отмена препарата за 2 нед. до предполагаемого срока родов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Курантил № 25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. / Curantyl No. 25. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09.19.2016.
- Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родителем-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, 2014, 12: 5-9. / Nesterova EA, Putilova NV. The role of parental-fetal thrombophilia in the development of severe placental insufficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 12: 5-9.
- Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol*, 2015 Mar, 168(5): 619-638.
- Козак Ю.В., Киселева Т.В., Макаров К.Ю., Ким В.Л. Оценка эффективности лечения пиелонефрита у беременных с использованием УФО крови. *Медицина и образование в Сибири*, 2014, 6: 10-14. / Kozak YuV, Kiseleva TV, Makarov KYu, Kim VL. Evaluation of the effectiveness of managing pyelonephritis in pregnant women using ultraviolet blood irradiation. *Medsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2014, 6: 10-14.
- Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Иlicheva Т.С., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40. / Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Ilicheva TS, Baburin DV, Kossovich YuM. Placental insufficiency: features of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40. / Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Ilicheva TS, Baburin DV, Kossovich YuM. Placental insufficiency: peculiarities of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40.
- Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2016, 1104 с. / Obstetrics: national guidelines. Edited by Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinsky VE. 2nd edition, revised and added. M., 2016, 1104 p. / Obstetrics: national leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. 2nd ed., Revised. and additional. M., 2016, 1104 p.
- Korteweg FJ, Erwich JJ, Holm JP, Ravise JM, Meer van der J, Veeger NJ et al. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet. Gynecol*, 2009, 4: 809-817.
- Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2009, 23(6): 751-764. doi: 10.1371/journal.pone.0077748.
- Макария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани Н.М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2016, 4: 72-82. / Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Khamani NM. Placental insufficiency in complicated pregnancy and therapeutic potential of dipiridamole. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2016, 4: 72-82.
- Шияева Н.С., Максимова Ю.В., Макаров К.Ю. Изменение артериального давления во время беременности. *Медицина и образование в Сибири*, 2008, 5: 11-13. / Shilyaeva NS, Maksimova YuV, Makarov KYu. Changes in blood pressure during pregnancy. *Medsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2008, 5: 11-13.
- Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicentre trial with a minimization randomization scheme. *Ann. Intern. Med*, 2015, 162(9): 601-609. doi: 10.7326/M14-2062.
- De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2014, 7: CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2013, 7: CD006780. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub2.
- Bates SM et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 691-736. doi: 10.1378/chest.11-2300.
- Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Антикоагулянтная терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 5: 6-10. / Yakimova AV, Makarov KYu, Sokolova TM. Antithrombotic therapy as a way of improving perinatal outcomes in women with placental insufficiency (literature review). *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 5: 6-10.
- Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Макария А.Д. Клиническое обоснование применения дипиридамола в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2017, 11(2): 45-48. / Akinshina SV, Bitsadze VO, Makatsariya AD. Clinical rational for the use of dipiridamole in obstetric practice. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2017, 11(2): 45-48.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40

 Препятствует
образованию
тромбов¹

 Снижает риск
плацентарной
недостаточности¹

 Нормализует
венозный
отток¹



Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамо́л). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбозов 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®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 теofilлина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л 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® N 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® N 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 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Вагинит – это гинекологическое воспалительное заболевание, протекающее с поражением слизистой оболочки вульвы и стенок влагалища. Проведение рациональной этиотропной терапии при вагинальной инфекции в период беременности представляет особую проблему, потому что неспецифический вагинит повышает вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита в родах, развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Обязательными условиями антибактериальной терапии при беременности являются безопасность препарата для матери и плода, эрадикация возбудителя, восстановление нарушенного микроценоза влагалища. В статье изложены результаты применения препарата фирмы Egis (Венгрия) Бетадин у 57 беременных на сроке гестации 34–36 недели, в возрасте от 19 до 38 лет с клиническими признаками вагинита. Проведенное нами исследование показало высокую эффективность препарата Бетадин при лечении неспецифического вагинита среди беременных уже через месяц после терапии. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование. Бетадин может выступать в качестве препарата выбора в лечении неспецифического вагинита во время беременности в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Ключевые слова: неспецифический вагинит, терапия, беременность, микроценоз влагалища, эрадикация возбудителя, Бетадин.

V.L. TYUTYUNNIK, MD, Prof., N.E. KAN, MD, N.A. LOMOVA, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

MODERN ASPECTS OF THERAPY OF NON-SPECIFIC VULVOVAGINITIS DURING PREGNANCY

Vaginitis is a gynecologic inflammatory disease that is characterized by multiple lesions occupying the mucous membrane of the vulva and the walls of the vagina. Rational etiotropic therapy for vaginal infection to be performed during pregnancy is a special problem, because nonspecific vaginitis increases the likelihood of premature rupture of membranes, chorionamionitis in childbirth, and development of purulent-inflammatory complications in the postpartum period. A prerequisite for antibiotic therapy during pregnancy is the drug safety for the mother and fetus, eradication of the pathogen and restoration of the impaired microcenosis of the vagina. The article describes the results of the use of Egis (Hungary) – Betadine in 57 pregnant women at the gestational age of 34–36 weeks, aged 19 to 38 years with the clinical signs of vaginitis. Our study showed a high efficacy of Betadine for the treatment of nonspecific vaginitis in pregnant women in as little as a month after therapy. The treatment results remained in the postpartum period, which ensured the absence of purulent-inflammatory complications in all patients included in the study. Betadine can be used as a drug of choice for the treatment of nonspecific vaginitis during pregnancy in the clinical obstetrician-gynaecologist practice.

Keywords: nonspecific vaginitis, therapy, pregnancy, vaginal microcenosis, pathogen eradication, Betadine.

Вульвовагинит – это гинекологическое воспалительное заболевание, протекающее с поражением слизистой оболочки вульвы и стенок влагалища. Возникновению заболевания способствуют различные нарушения трофического и гормонального характера, а также изменения видового состава условно-патогенной резидентной микрофлоры половых путей под воздействием нарушений в работе иммунных факторов колонизационной резистентности, обеспечивающей оптимальное соотношение микробных ассоциантов, определяющих нормальную микрофлору каждого биотопа [1–3]. Нормоценоз микрофлоры репродуктивного тракта обеспечивается факторами колонизационной резистентности, гормонально-трофическими циклическими изменениями в слизистой оболочке влагалища,

продукцией веществ, обладающих антимикробными свойствами (лизоцим, бактериоцины и др.), местных факторов иммунной защиты (активаторы фагоцитарной и ферментативной активности) [4, 5].

Чаще всего диагностируется неспецифический вульвовагинит бактериальной этиологии. Воспаление слизистой оболочки при этом обусловлено активацией различных представителей условно-патогенной флоры. Обычно в качестве возбудителя выступают различные виды стафилококков и стрептококков, энтерококки, кишечная палочка, клебсиелла, протей и некоторые другие бактерии и их ассоциации [6].

Наличие неспецифического вульвовагинита во время беременности повышает вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита

в родах, развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [7–10].

Диагностика вагинальной инфекции представляет определенные трудности из-за этиологической роли условно-патогенной микрофлоры и их ассоциаций. Поэтому выделение того или иного микроорганизма из отделяемого влагалища, входящего в состав нормальной вагинальной микрофлоры, еще не означает этиологической роли в развитии инфекции. Только определение количественного соотношения видов микроорганизмов может охарактеризовать степень нарушения микробиоты и представить доказательства участия этих микроорганизмов в этиологии заболевания.

По рекомендациям ВОЗ и официальных европейских и американских руководств, лабораторная диагностика вагинальной инфекции включает утвержденные лабораторные методы (табл. 1), однако, по данным опроса специалистов, только 57% из них используют диагностические тесты при ведении пациенток с рецидивирующим неспецифическим вульвовагинитом.

Таблица 1. Методы лабораторной диагностики вагинальной инфекции

Источники			
Российские лабораторные протоколы	Рекомендация ВОЗ	Американское руководство CDC	Европейское руководство
Метод микроскопии	Метод микроскопии	Метод микроскопии	Метод микроскопии
Метод культуральный	Метод культуральный	Метод культуральный	Метод культуральный
–	–	–	Метод цитологический

Современная тактика лечения неспецифического вульвовагинита во время беременности должна одновременно включать лекарственные средства по борьбе с мультимикробным поражением нижних отделов репродуктивного тракта и препараты для коррекции дисбиотических поражений, оказывающие минимальное системное действие на организм матери и плода.

В ряде европейских стран признаны эффективной мерой по снижению риска преждевременных родов недорогие скрининговые программы, предусматривающие профилактику и лечение вагинальной инфекции, особенно бессимптомной. Для ее выявления используется самостоятельное измерение беременной дважды в неделю уровня pH вагинального отделяемого с помощью индикаторной полоски, которая вводится интравагинально.

Поскольку в развитии вагинальной инфекции принимают участие полимикробные ассоциации, проведение рациональной этиотропной терапии представляет проблему, тем более в период беременности.

Обязательными условиями антибактериальной терапии при беременности являются безопасность препарата для матери и плода, эрадикация возбудителя, восстановление нарушенного микроценоза влагалища, что в конечном итоге должно привести к достижению нормального титра лактобацилл с сохранением их функциональной активности и не допустить развития суперинфекции.

Эпидемиологические исследования по потреблению лекарственных средств в нашей стране при беременности единичны. По мнению Е.А. Стриженок и соавт., 44,6% всех назначений лекарственных средств у беременных не включены в категорию риска при беременности, положение о котором опубликовано в 1980 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами США) и в настоящее время принято в России. Поэтому подход к применению антиинфекционных средств при беременности является дискуссионным и должен осуществляться на принципах доказательной медицины.

Чаще всего диагностируется неспецифический вульвовагинит бактериальной этиологии. Воспаление слизистой оболочки при этом обусловлено активацией различных представителей условно-патогенной флоры. Обычно в качестве возбудителя выступают различные виды стафилококков и стрептококков, энтерококки, кишечная палочка, клебсиелла, протей и некоторые другие бактерии и их ассоциации

На сегодняшний день внимания практикующих врачей акушеров-гинекологов заслуживает препарат ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) Бетадин®. Повидон-йод, являющийся химической основой препарата, обладает выраженным бактерицидным, спороцидным, противовирусным, антипротозойным и противогрибковым действием, эффективным против большинства патогенных микроорганизмов, вызывающих клинику вульвовагинита.

После введения свечи Бетадин во влагалище происходит постепенное высвобождение активного йода из комплекса с синтетическим носителем – полимером поливинилпирролидоном. Противомикробная активность йода включает ингибирование жизненно важных клеточных механизмов и структур бактериальной клетки, а также окисление нуклеотидов жирных кислот и аминокислот в мембранах бактериальных клеток и цитозольных ферментов, включенных в дыхательную цепь, что вызывает денатурацию и деактивацию микроорганизмов.

Свечи Бетадин нельзя использовать: при аллергии на йод или другие компоненты препарата, составляющие его основу; при нарушении работы щитовидной железы (например, при ее повышенной функции, т. к. активный

йод стимулирует дополнительную выработку гормона щитовидной железы); во время лечения различных заболеваний с использованием радиоактивного йода. Следует соблюдать осторожность при применении препарата во время беременности и в период кормления грудью. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го мес. беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем [11, 12].

Нами были обследованы 57 беременных на сроке гестации 34–36 нед. в возрасте от 19 до 38 лет с клиническими признаками вагинита. Диагноз был установлен при помощи микроскопии нативных и окрашенных по Граму мазков и подтвержден при помощи микробиологического исследования выделений с определением чувствительности возбудителей к основным противомикробным препаратам. Всем беременным проводили оценку состояния шейки матки и выполняли рутинное УЗИ плода и органов малого таза с использованием абдоминального и вагинального датчиков.

У 100% пациенток через 1 мес. после терапии полностью исчезли клинические симптомы заболевания, у 83% нормализовался микробиоценоз влагалища. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование

Основными симптомами при неспецифическом вульвовагините выступали обильные выделения из половых путей (34%), жжение и зуд в области наружных половых органов и во влагалище (18%). В 48% случаев беременные, включенные в исследование, жалоб не предъявляли. Диагноз у последних был поставлен на основании данных микроскопии влагалищных мазков и результатов бактериологического исследования цервикальной слизи.

При осмотре в зеркалах выделения равномерно распределялись по стенкам влагалища и влагалищной части шейки матки и легко удалялись со слизистой марлевым тампоном.

В зависимости от наличия жалоб неспецифический вульвовагинит можно условно разделить на бессимптомный и с клиническими проявлениями, зачастую он сочетается с патологическими процессами шейки матки (псевдоэрозией, лейкоплакией, эндоцервицитом) и рецидивирующим течением.

Лечение неспецифического вульвовагинита включало селективную деконтаминацию препаратом Бетадин (по 1 свече в сутки во влагалище в течение 14 дней) с последующим восстановлением нормального микробиоценоза влагалища с помощью эубиотиков.

Эффективность терапии оценивали на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований.

До лечения при микроскопии влагалищного мазка количество лейкоцитов колебалось от 11 до 32 в поле зрения. На этом фоне в бактериальных посевах у 37% женщин был выявлен *Enterococcus faecalis* и у 23% – *Staphylococcus saprophyticus* (10^4 КОЕ). Бактериоскопия мазка через 48 ч после последнего использования препарата выявила резкое снижение количественного содержания микрофлоры во влагалище, включая лактофлору. Последующее применение эубиотиков было более успешным по сравнению с их использованием у женщин, применявших другие антибактериальные местные препараты для лечения неспецифического вульвовагинита.

После терапии уже на втором визите жалоб не предъявляла ни одна пациентка. Анализ лабораторных данных показал, что через 1 нед. после проведенной терапии только у 2 пациенток был выявлен *Staphylococcus epidermidis*, а при втором контрольном визите у всех женщин отсутствовала условно-патогенная флора, был отмечен рост титра лактобактерий.

После курса лечения препаратом Бетадин проводили терапию эубиотиками, на фоне которых нормализовался биоценоз влагалища, титр лактобактерий при повторном исследовании был в пределах нормы.

Через 4 нед. после терапии у 89% пациенток количество лейкоцитов влагалищного мазка составляло 4–8 в поле зрения. В бактериальных посевах после лечения условно-патогенная флора не выявлялась.

В процессе терапии препаратом Бетадин пациентки в подавляющем большинстве наблюдений не отмечали каких-либо побочных реакций, связанных с применением свечей, в виде неприятных ощущений в области наружных половых органов и влагалища (жжения, зуда, отека и т. д.).

Нами был проведен анализ исходов беременности и послеродового периода у 38 из 57 пациенток, включенных в исследование.

Анализ течения послеродового периода показал отсутствие достоверно значимых гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, прошедших санацию родовых путей препаратом Бетадин в среднем за 4–6 нед. до родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день первичная и вторичная профилактика вагинальных инфекций затруднена – прежде всего из-за отсутствия информации о патогенетических механизмах нарушения микробиоценоза влагалища, оптимальных лечебно-диагностических стандартах, разноречивого отношения к оценке эффективности лечения, наличия рецидивирующих форм заболеваний, часто резистентных к существующей терапии.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность препарата Бетадин при лечении неспецифического вульвовагинита среди беременных. У 100% пациенток через 1 мес. после терапии полностью исчезли клинические симптомы заболевания,

у 83% нормализовался микробиоценоз влагалища. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование.

Интравагинальное применение препарата Бетадин способствует снижению системной абсорбции, отмечается практически полное отсутствие побочных эффектов

при его использовании. Таким образом, Бетадин может выступать в качестве препарата выбора в лечении неспецифического вульвовагинита во время беременности в клинической практике врача акушера-гинеколога.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2015, 14(1): 69-74. / Strizhakov AN, Budanov PV. Treatment of vulvovaginal infections from the perspective of evidence-based medicine. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2015, 14 (1): 69-74.
2. Павлова А.А., Долгушина Н.В., Латышева Е.А., Ковалева А.А., Колодко В.Г. Значение аллергии в развитии хронического вульвовагинита. *Акушерство и гинекология*, 2015, 9: 68-74. / Pavlova AA, Dolgushina NV, Latysheva EA, Kovaleva AA, Kolodko VG. The role of allergy in the development of chronic vulvovaginitis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 9: 68-74.
3. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Додова Е.Г., Гасанова Г.Ф. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифического вагинита и цервицита (результаты неинтервенционного исследования BALANCE*). *Акушерство и гинекология*, 2015, 8: 1-8. / Apolikhina IA, Gorbunova EA, Dodova EG, Gasanova GF. Modern aspects of combined antibacterial therapy of nonspecific vaginitis and cervicitis (results of non-intervention BALANCE* study). *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 8: 1-8.
4. Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2014, 13(1): 60-66. / Strizhakov AN, Belotserkovtseva LD, Budanov PV. A systematic approach to the selection of a clinical solution for vulvovaginal infections. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2014, 13 (1): 60-66.
5. Прилепская В.Н., Межевитина Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология*, 2013, 15(4): 4-9. / Prilepskaya VN, Mezhevitina EA, Abakarova PR, Brovkina TV, Pogosyan ShM. Treatment of vulvovaginitis and vaginosis: clinical and laboratory efficacy. *Ginekologiya*, 2013, 15 (4): 4-9.
6. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е., Дуринян Э.Р., Бирюкова А.М. Профиль экспрессии цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология*, 2011, 7-2: 33-38. / Sukhikh GT, Trofimov DYU, Burmenskaya OV, Bayramova GR, Nepsha OS, Donnikov AE, Durinyan ER, Biryukova AM. Cytokine expression profile in the vaginal smears of reproductive-age women with nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 7-2: 33-38.
7. Novakov M, Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalized pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*, 2015 Feb 5.
8. Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *Int J Microbiol*, 2017, 2017: 4919404. doi: 10.1155/2017/4919404.
9. Tansarli GS, Skolidis T, Legakis NJ, Falagas ME. Abnormal vaginal flora in symptomatic non-pregnant and pregnant women in a Greek hospital: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017 Feb, 36(2): 227-232. doi: 10.1007/s10096-016-2787-5.
10. He YN, Xiong HY, Zheng YJ, Zhonghua Liu, Xing Bing Xue, Za Zhi. Progress in research of relationship between vaginal Lactobacillus and preterm delivery. *Chin J Epidemiol*, 2017 Mar 10, 38(3): 406-410. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.03.026. PMID: 28329949.
11. Тихомиров А.Л. Эффективный и удобный антисептик в гинекологии. *РМЖ*, 2012, 33: 1614. / Tikhomirov AL. Effective and convenient antiseptic in gynecology. *RMJ*, 2012, 33: 1614.
12. Ершова А.К. О применении препарата Бетадин в хирургической практике. *РМЖ*, 2011, 16: 999. / Ershova AK. About the use of Betadin in surgical practice. *RMJ*, 2011, 16: 999.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Бактериальный вагиноз (БВ) – самое частое инфекционное заболевание женской половой системы. Повышенный интерес к данной нозологии объясняется не столько тяжестью клинических проявлений заболевания, сколько многочисленными данными, свидетельствующими о неразрывной связи БВ с воспалительными заболеваниями женской мочеполовой системы и осложнениями беременности и родов. Особенностью патогенеза БВ, затрудняющей лечение, является образование бактериальных ассоциаций, формирующих биопленки, которые выявляются в 90% случаев, обеспечивая невосприимчивость бактерий к противомикробным агентам. В официальных рекомендациях в качестве средств первого ряда терапии БВ как в России, так и за рубежом рекомендуются метронидазол и клиндамицин. Однако современная концепция терапии БВ предусматривает комплексное двухэтапное лечение с применением комбинированных препаратов широкого спектра действия для эрадикации ассоциированных с БВ микроорганизмов. В связи с отсутствием системного эффекта предпочтение стоит отдавать комплексным препаратам, предназначенным для локальной терапии. Одним из самых популярных препаратов, применяемых для терапии БВ локально, является тержинан, продемонстрировавший клиническую эффективность и удобство в применении. Орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол – препарат местного действия с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным компонентами является аналогом тержинана, однако в своем составе имеет более современный антибактериальный (орнидазол) и противогрибковый (эконазол) компоненты. Согласно данным российских исследований, препарат с составом орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол продемонстрировал убедительную эффективность, безопасность и удобство применения в терапии БВ, что дает основание рекомендовать его для практического применения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, терапия, препараты местного действия.

E.V. LISOVSKAYA, E.G. KHIKKEVICH, MD

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of RF

PRESENT-DAY TRENDS IN TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

The most frequent infectious disease of the female reproductive system is bacterial vaginosis (BV). The increased interest in this nosology is explained by the clinical manifestation severity of the disease, rather than numerous data indicating the inextricable connection between BV and inflammatory diseases of female genitourinary system and the complications of pregnancy and delivery. The bacterial biofilm formation, which is found in 90% of cases, have been shown to provide bacteria with protection against antimicrobial agents, representing the specificity of the BV pathogenesis, which militates against the effectiveness of the treatment. The official guidelines recommend to use metronidazole and clindamycin as the first-line therapy for BV in Russia and abroad. However, the present-day concept of BV therapy provides for a comprehensive two-stage treatment with a wide range of combination drugs to eradicate BV-associated microorganisms. Due to the lack of a systemic effect, the preference should be given to combination drugs designed for local therapy. Tergynan is one of the most popular drugs used for topical BV therapy, which demonstrated clinical efficacy and ease of use. Analogue of Tergynan, ornidazole + neomycin + prednisolone + econazole is a topical drug with antibacterial, antifungal and anti-inflammatory components, but has more modern antibacterial (ornidazole) and antifungal (econazole) components. The Russian studies showed convincing efficacy, safety and ease of use of a drug containing ornidazole + neomycin + prednisolone + econazole in BV therapy, which makes it possible to recommend it for practical use.

Keywords: bacterial vaginosis, therapy, topical drugs.

БВ – самое частое инфекционное заболевание женской половой системы. Его распространенность в различных популяциях женщин составляет от 7 до 68% [1].

Специфичными для БВ бактериями являются *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, а также бактерии, ассоциированные с развитием БВ (*bacterial*

vaginosis associated bacteria – BAVB1, BAVB2, BAVB3), относящиеся к порядку *Clostridiales* [2].

Характерным для БВ является не только увеличение многообразия видового состава микроорганизмов слизистой оболочки влагалища, но и значительно более активное их размножение.

Основным фактором, способствующим развитию БВ, считается нерациональное, частое или длительное применение системных антибактериальных препаратов, при-

водящее к разрушению физиологической биопленки и снижению количества лактобацилл во влагалище. Кроме того, развитию БВ могут способствовать:

- частое использование местных антисептиков, применение местных контрацептивов;
- длительное применение гормональных препаратов;
- поведенческие и гигиенические привычки (ношение синтетического белья, непрерывное использование гигиенических прокладок, сидячий образ жизни, использование щелочных средств при гигиене наружных половых путей);
- несбалансированное питание, неблагоприятная окружающая среда, нарушение режима питания и труда;
- хронические заболевания ЖКТ;
- иммунодефицитные состояния (хронический стресс, авитаминоз, ВИЧ и др.);
- тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, аутоиммунные, онкологические заболевания и т. п.).

Особенностью патогенеза БВ является образование бактериальных ассоциаций, формирующих биопленки, которые выявляются в 90% случаев, обеспечивая невосприимчивость бактерий к противомикробным агентам.

Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *G. vaginalis* (от 60 до 90% массы биопленки), *Sneathia anguinegens*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *A. vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки), а также вагиноз-ассоциированные бактерии, родственные *Clostridium phylum*, *Megasphaera* и/или *Leptotrichia* и др. Биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия, позволяет им достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению лекарственных препаратов к бактериям, находящимся в пленке в неактивном состоянии.

Подтверждено наличие постоянной и адгезивной бактериальной биопленки *A. vaginae* совместно с *G. vaginalis* [3].

Исследования показали, что *G. vaginalis* обладает наибольшей адгезивной способностью и цитотоксичностью в отношении клеток эпителия, а также формирует наиболее массивную биопленку по сравнению с другими микроорганизмами, ассоциированными с БВ [4], что может являться причиной отсутствия эффекта от лечения БВ при использовании метронидазола [5].

Биопленки на слизистых оболочках могут снижать воспалительную реакцию организма, они сохраняют жизнеспособность микроорганизмов при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты в 4–8 раз более высоких, чем требуется для подавления отдельных бактерий вне биопленок. Установлено, что при воздействии антибактериального препарата число резистентных микроорганизмов может быть изначально незначительным, но при повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации и обмену генетической информацией в пределах биопленки число резистентных бактерий увеличивается, что в результате приводит к быстрому заселению биотопа резистентными формами [6].

Повышенная устойчивость бактерий к антибактериальным препаратам в биопленках обеспечивается за счет ограничения проникновения антибиотиков через биопленку, уменьшения скорости деления бактерий в составе биопленки (остается меньше мишеней для действия антибактериальных препаратов), адаптивных реакций, собственных бактерий в составе биопленок, генетической изменчивости у персистирующих в биопленке бактерий.

Ведущим и зачастую единственным симптомом БВ являются гомогенные серовато-белые бели со специфическим «рыбным» запахом, возникающим из-за присутствия во влагалищном секрете аминов в большом количестве – продуктов жизнедеятельности некоторых анаэробных бактерий. Более того, при повышенном pH среды, свойственном БВ, данные соединения переходят в летучее состояние. Это приводит к усилению неприятного запаха, что значительно снижает качество жизни и является основной причиной обращения к врачу [2]. Кроме того, БВ может сопровождаться зудом, ощущением жжения во влагалище, диспареунией.

Особенностью патогенеза БВ является образование бактериальных ассоциаций, формирующих биопленки, которые выявляются в 90% случаев, обеспечивая невосприимчивость бактерий к противомикробным агентам

Характерной чертой БВ является отсутствие признаков воспалительного ответа слизистой оболочки, в связи с чем многие из этих женщин не имеют симптомов. Классическое течение БВ встречается лишь у трети пациенток.

Повышенный интерес к данной нозологии объясняется не столько тяжестью клинических проявлений заболевания, сколько многочисленными данными, свидетельствующими о неразрывной связи БВ с воспалительными заболеваниями женской мочеполовой системы и осложнениями беременности и родов [7].

Так, выявлено, что бактерии, ассоциированные с БВ, чаще выявляются в амниотической жидкости у женщин с преждевременными родами и разрывом плодных оболочек [8] и инфекционными осложнениями беременности [9]. Кроме того, доказано, что БВ повышает риск заражения ВИЧ [10], *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Human herpes virus*. Следует отдельно отметить, что нарушения микрофлоры влагалища считаются кофактором развития цервикальной неоплазии (CIN), что связано с определенной ролью состояния влагалищного микробиоценоза в восприимчивости к вирусу папилломы человека [11–14].

В настоящее время для диагностики БВ используют критерии Р. Амсея (Amsel), подтверждающие диагноз БВ при обнаружении трех из четырех критериев: обильные однородные выделения со специфическим «рыбным» запахом, повышение pH влагалища более 4,5; обнаружение «ключевых» клеток в нативных мазках из влагалища,

положительный аминовый тест (тест с гидрооксидом калия). К преимуществам данного метода можно отнести простоту применения, что позволяет поставить диагноз и назначить лечение уже во время первого приема. Однако этот метод является субъективным, обладает низкой чувствительностью и специфичностью в отношении БВ, а также требует выполнения микроскопического исследования нативного препарата, возможность которого отсутствует у большинства врачей.

Для диагностики БВ также может быть применен метод Нуджента, который основан на определении морфологии и подсчета бактерий с помощью микроскопии окрашенных по Граму препаратов [15].

К преимуществам данного метода можно отнести относительно высокую чувствительность и специфичность, стандартизацию метода, что обеспечивает высокую воспроизводимость.

К недостаткам относятся трудоемкость и существование промежуточного варианта микрофлоры влагалища. В нашей стране методы Амсея и Нуджента практически не используются.

Ведущим и зачастую единственным симптомом БВ являются гомогенные серовато-белые бели со специфическим «рыбным» запахом, возникающим из-за присутствия во влагалищном секрете аминов в большом количестве – продуктов жизнедеятельности некоторых анаэробных бактерий

Для диагностики БВ разработаны экспресс-тесты, такие как FemExam, перчатки для измерения pH самой пациенткой, «электронный нос», BVBlue, Pip Activity TestCard, однако они не получили широкого распространения из-за недостаточно высокой чувствительности и/или специфичности.

В последние годы в клиническую практику активно внедряются молекулярно-генетические методы диагностики, а именно ПЦР в реальном времени, что позволило значительно расширить знания об этиологии и патогенезе БВ. Большинство предлагаемых молекулярных тестов для диагностики этого заболевания основаны на выявлении клинически значимого количества бактерий, ассоциированных с БВ. В России для диагностики БВ широко применяются молекулярные тесты «Фемофлор» и «Флороценоз», позволяющие не только качественно, но и количественно определить состав микрофлоры (в т. ч. грибки, вирусы и простейшие) [16, 17].

В качестве средств первого ряда терапии БВ как в России, так и за рубежом рекомендуются метронидазол и клиндамицин [18, 19].

Однако в последние годы многие исследования продемонстрировали снижение восприимчивости к метронидазолу условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с БВ [20–22].

Также системная терапия метронидазолом сопровождается частыми побочными явлениями, особенно со

стороны желудочно-кишечного тракта, и аллергическими реакциями.

Клиндамицин имеет более широкий спектр антимикробной активности по сравнению с метронидазолом, кроме того, более безопасен в применении и вызывает значительно меньше побочных эффектов.

Одним из самых частых побочных эффектов лечения антимикробными препаратами широкого спектра действия является кандидозный вульвовагинит, что диктует необходимость назначения противогрибковых агентов. Кроме того, для облегчения симптомов БВ врачи зачастую прибегают к применению десенсибилизирующей терапии. Все это приводит к полипрагмазии.

Современная концепция терапии БВ предусматривает применение комплексного двухэтапного лечения с последующим восстановлением собственной микрофлоры влагалища.

Первый этап лечения – применение препаратов, вызывающих эрадикацию условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов. Низкая частота изолированного БВ (без присоединения грибковых микроорганизмов, трихомонад), преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций с доминирующей ролью условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов-бактероидов объясняет то, что в настоящее время при инфекциях нижнего отдела гениталий предпочтение отдается комбинированным препаратам, способным устранять широкий спектр возможных патогенных микроорганизмов. Следует назначать местные препараты в связи с отсутствием у них системных эффектов.

На втором этапе применяются препараты, способствующие восстановлению pH влагалища и нормальной микрофлоры.

Так, одним из самых популярных, хорошо зарекомендовавших себя в практической деятельности препаратов является тернидазол. В его состав входят тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 МЕ, преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг, что соответствует содержанию преднизолона 3 мг.

Тернидазол (производное имидазола) оказывает трихомонацидное действие, активен также в отношении анаэробных бактерий, в частности *Gardnerella*.

Достоинством аминогликозида неомицина сульфата является широкий спектр бактерицидного действия на грамположительные (*Staphylococcus spp.* и др.) и грамотрицательные (*Escherichia coli*, *Proteus* и др.) микроорганизмы, однако он менее активен в отношении стрептококков. Экспериментально было доказано, что чувствительными к нему, как правило, являются аэробные бактерии: коринебактерии (*C. amycolatum*), листерии (*Listeria*), а также метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*MSSA*). Антибиотик легко растворим в воде, эффективен при местном применении, хорошо зарекомендовал себя при лечении гнойных заболеваний кожи, устойчивость к нему развивается медленно. Практически не всасывается через слизистые оболочки.

Нистатин – антибиотик полиеновой группы, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noursei*, активен

в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и аспергилл. Связываясь с компонентом оболочки грибковых клеток эргостеролом, он вызывает повреждение клеточной стенки и тем самым провоцирует гибель грибов.

Дополнительно симптомы острого воспаления (гиперемию, зуд, боль и т. д.) позволяет нивелировать микродоза преднизолона (3 мг). Наличие преднизолона в особой химической формуле (метасульфобензоата натрия) в составе препарата тержинан обеспечивает быстрое наступление эффекта, что служит преимуществом препарата; он не оказывает иммуносупрессивного и системного действия. Преднизолон в составе тержинана оказывает противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие, обуславливает уменьшение образования, высвобождения и активности медиаторов воспаления (гистамина, кинина, простагландинов, лизосомных ферментов), подавляет миграцию клеток к месту воспаления, уменьшает вазодилатацию и повышенную проницаемость сосудов в очаге воспаления.

Показаниями к применению тержинана являются смешанные вагиниты, БВ, бактериальные вагиниты, вызванные условно-патогенной флорой (стафилококки, кишечная палочка и др.), вагинальный кандидоз, трихомониаз. С профилактической целью тержинан применяется перед гинекологическими операциями, родами и абортами, до и после установки внутриматочных средств. Согласно инструкции, одну таблетку следует подержать в воде в течение 20–30 с и затем ввести глубоко во влагалище в положении лежа, перед сном. Средняя продолжительность лечебного курса – 10 дней, в случае подтвержденного микоза – до 20 дней, средняя продолжительность профилактического курса – 6 дней.

В недавно проведенном исследовании было продемонстрировано, что у пациенток с БВ эффективность тержинана составила 93,7%, при сочетании БВ с урогенитальным кандидозом – 86%, при трихомонадной инфекции (остром или хроническом трихомониазе, трихомонадоносительстве) – 97%, а при назначении вместе с метронидазолом эффективность достигала практически 100% [23]. Наряду с высокой эффективностью тержинан обладает благоприятным профилем безопасности. Благодаря тому, что 71% лактобактерий нечувствительны к компонентам тержинана, он не нарушает микробиоценоз влагалища. Пациентки отмечают быстроту купирования симптоматики [24], а также комфортность применения.

На базе Академического центра лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии с февраля по август 2012 г. проведено комплексное обследование и лечение 76 пациенток репродуктивного возраста с цервицитами и/или вагинитами различной этиологии. Пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациентки, в лечении которых применяли тержинан (n = 40), 2-ю – пациентки, в лечении которых использовали хлоргексидин (n = 36). Курс лечения составлял 10 дней.

При сравнительном изучении результатов применения тержинана и хлоргексидина в режиме монотерапии выявлена значительно более высокая микробиологиче-

ская эффективность тержинана в отношении грибов рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, а также при сочетаниях микроорганизмов (микст-инфицировании), при хорошей переносимости данного препарата [25].

Среди зарегистрированных в РФ лекарственных средств для интравагинального использования особое место занимает препарат орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол. Это новый препарат местного действия с антибактериальным и противогрибковым компонентами. При его разработке учтены почти все недостатки комбинированных лекарственных средств. Одна влагалищная таблетка содержит в своем составе следующие активные вещества: орнидазола – 500 мг, неомицина сульфата – 65 000 ЕД, преднизолона натрия фосфата – 3 мг, эконазола нитрата – 100 мг.

В последние годы в клиническую практику активно внедряются молекулярно-генетические методы диагностики, а именно ПЦР в реальном времени, что позволило значительно расширить знания об этиологии и патогенезе БВ. Большинство предлагаемых молекулярных тестов для диагностики этого заболевания основаны на выявлении клинически значимого количества бактерий, ассоциированных с БВ

В отличие от тержинана в состав препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол входят более современные антибактериальные вещества – орнидазол и эконазол.

Орнидазол – современный препарат группы 5-нитроимидазола, действует на анаэробную флору, в т. ч. возбудителей БВ и простейшие. Орнидазол является альтернативой метронидазолу и обладает лучшими фармакологическими свойствами среди препаратов данной фармакологической группы. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза и повреждением структуры ДНК возбудителей. Орнидазол эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков *Peptostreptococcus* spp.

Доказано, что клиничко-лабораторная эффективность терапии больных с БВ орнидазолом превышает таковую при применении метронидазола. Кроме того, орнидазол продемонстрировал высокий профиль безопасности при лечении больных с БВ [26].

В другом отечественном исследовании была подтверждена высокая эффективность перорального применения орнидазола 500 мг 2 р/сут в лечении БВ, а также подчеркивалась хорошая переносимость препарата [27].

В исследовании, проведенном группой авторов из Челябинска, оценивалась эффективность комплексного лечения БВ с применением препарата хлоргексидин. В зависимости от метода лечения пациентки были раз-

делены на 4 группы: 1-ю группу составили 25 женщин, в лечении которых применялся орнидазол 500 мг 2 р/сут перорально в течение 5 дней; во 2-ю группу вошли 27 женщин, в лечении которых был применен клиндамицин 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней; в 3-ю – 30 пациенток, в лечении которых использовали орнидазол 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней совместно с хлоргексидином по 1 суппозиторию интравагинально 2 р/сут в течение 5 дней; 4-ю группу составили 30 пациенток, которым была назначена терапия клиндамицином 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней в сочетании с интравагинальным применением хлоргексидина по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 5 дней. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

Исследование продемонстрировало более высокую эффективность применения орнидазола по сравнению с эффективностью клиндамицина как при монотерапии, так и при комбинации с хлоргексидином [28].

Одним из самых частых побочных эффектов лечения антимикробными препаратами широкого спектра действия является кандидозный вульвовагинит, что диктует необходимость назначения противогрибковых агентов. Кроме того, для облегчения симптомов БВ врачи зачастую прибегают к применению десенсибилизирующей терапии. Все это приводит к полипрагмазии

Эконазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), плесневых и дрожжевых грибов, в т. ч. *Candida albicans*. Исследованиями доказано, что *Candida albicans* и *Candida nonalbicans* наиболее чувствительны к эконазолу по сравнению с нистатином.

Механизм действия эконазола заключается в подавлении синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов. Действует фунгицидно и бактерицидно.

Преднизолон в низкой дозе оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и противоэрозивное действие.

Благодаря антибактериальному, противопрозоно-му, противогрибковому и противовоспалительному эффектам препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол достигается быстрое купирование симптомов вагинальных инфекций. Кроме того, данный препарат имеет высокий профиль безопасности. Препарат применяется интравагинально, по 1 таблетке ежедневно, перед сном. Таблетку следует вводить глубоко во влагалище в положении лежа на спине, после гигиенической обработки наружных половых органов. Перед введением во влагалище таблетку необходимо подержать в холодной кипяченой воде в течение 20–30 с. После введения таблетки следует лежать в течение 10–15 мин.

Средняя продолжительность курса лечения – 6–9 дней. Во время менструации препарат применяют по обычной схеме. Показаниями для применения являются бактериальный вагинит, вызванный банальной пиогенной флорой; вульвовагиниты, вызванные грибами рода *Candida*; вагиниты, вызванные смешанной инфекцией.

В исследовании, проведенном профессором А.М. Савичевой и соавт. (2016), оценивалось влияние *in vitro* препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол на микроорганизмы, выделенные из влагалища. Согласно полученным данным, дрожжеподобные грибы (58 штаммов), грамположительные кокки (101 штамм), грамотрицательные палочки (117 штаммов) и маркеры БВ (55 штаммов) оказались чувствительны к препарату. Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что состав препарата оптимален для эмпирического лечения наиболее распространенных выделений из влагалища. Орнидазол эффективно воздействует на анаэробную микрофлору, в т. ч. на возбудители БВ, неомицин – на факультативные анаэробы, эконазол – на дрожжеподобные грибы, преднизолон в низкой дозе быстро устраняет неприятные симптомы (зуд, жжение, отек) и снижает местную реакцию на азолы. Авторы делают выводы, что данный препарат можно считать препаратом выбора при любых вагинитах и БВ, сопровождающихся выраженной симптоматикой [29].

Целью исследования, выполненного в 2016 г. группой авторов из Красноярска, стало изучение эффективности действия препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол у молодых женщин с рецидивирующим течением БВ в качестве монотерапии на протяжении 9 дней.

В исследование включены 32 молодые женщины в возрасте от 23 до 34 лет. В результате терапии у 26 женщин прекратились выделения из половых путей, у 7 – уменьшились; pH влагалищных отделяемых уменьшился в кислую сторону – с $6,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,1$; наличие «ключевых» клеток и положительный аминотест после лечения были выявлены у 2 женщин; критерий Ньюджента уменьшился с 4–6 до 0–3 баллов, критерий Хэй – Айсона – с 2–3 до 1–2 баллов. В кольпоскопической картине отмечалось улучшение в виде исчезновения воспалительной реакции сосудистой сети у 24 пациенток, регрессировали патологические кольпоскопические признаки, Шиллер-тест стал отрицательным у 23 женщин, и только у 3 сохранялась мозаичность, у 2 – тяжелые кольпоскопические признаки в виде грубой пунктации и плотного ацетобелого эпителия. Проанализировав полученные данные, авторы пришли к выводу, что эффективность препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол у обследованных женщин составила не менее 95%. Это дает основания для рекомендации данного препарата в качестве патогенетической терапии рецидивирующего БВ [30].

Таким образом, преимуществами препарата орнидазол + неомицин + преднизолон + эконазол являются минимальный риск развития резистентности – действующее вещество последнего поколения; максимально

широкий спектр действия; возможность начала применения в день обращения к врачу; одновременное лечение и профилактика грибковой суперинфекции; быстрое устранение зуда и воспаления; высокая приверженность лечению и безопасность препарата, а также ценовая доступность, в связи с чем он может быть рекомендован

в терапии БВ и других инфекций нижнего отдела полового тракта, вызванных чувствительными микроорганизмами, у женщин.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.*, 2013, 209(6): 505-523.
- Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*, 2017, 5: 24-31. / Savicheva AM, Tapilskaya NI, Shipitsina EV, Vorob'eva NE. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as the main imbalances of the vaginal microflora. Features of diagnostics and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 5: 24-31.
- Мавзютов А.Р. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2007, 6: 93-100. / Mawzjutov AR. Bacterial vaginosis: etiopathogenetic aspects. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2007, 6: 93-100.
- Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*, 2010 Feb, 156(Pt 2): 392-399.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные особенности бактериального вагиноза: так ли все просто? *Школа клинициста*, 2010, 31: 536. / Tikhomirov AL, Sarsaniya SI. The modern features of bacterial vaginosis: is it so simple? *Shkola Klinitsista*, 2010, 31: 536.
- Титов В.Н. Липополисахариды грамотрицательных бактерий как экзогенные патогены. Транслокация бактерий in vivo, воспаление и патология сердечно-сосудистой системы. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2005, 8: 23-38. Titov VN. Lipopolysaccharides of gram-negative bacteria as exogenous pathogens. The translocation of bacteria in vivo, inflammation and pathology of the cardiovascular system. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2005, 8: 23-38.
- Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищных инфекций. *Гинекология*, 2005, 7: 115-118. / Serov VN. Rational therapy for vaginal infections. *Ginekologiya*, 2005, 7: 115-118.
- Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*, 2011, 118(10): 1163-1170.
- Rezeberga D, Lazdane G, Kroica J, Sokolova L, Donders GG. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol. Scand.*, 2008, 87(3): 360-365.
- Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*, 2011, 22: 421-429.
- Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 232. / Rogovskaya SI. Practical colposcopy. M.: GEOTAR-MEDIA, 2010, 232.
- Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, Hay PE, Pollock JW, Steer PJ, Smith JR, Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, Hay PE, Pollock JW, Steer PJ, Smith JR. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *Int J Gynec Cancer*, 2003, 13: 2: 159-163.
- Vetrano G, Pacchiarotti A, Lombardi G, Cimellaro V, Verrico M, Carbone S, Corosu R. Correlation between squamous intraepithelial lesions (SILs) and bacterial vaginosis. *Eur J Gynaec Oncol*, 2007, 28: 4: 310-312.
- Woods JL, Bailey SL, Hensel DJ, Scurlock AM. Cervicitis in adolescents: do clinicians understand diagnosis and treatment? *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011, 24: 6: 359-364.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 1991, 29: 297-301.
- Шалено К.В., Назарова Б.Б., Менухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2014, LXIII(1): 26-32. / Chalepo KV, Nazarova BV, Menukhova YuN et al. Estimation of modern methods of laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay*, 2014, LXIII (1): 26-32.
- Rumyantseva TA, Bellen G, Romanuk TN et al. Utility of microscopic techniques and quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of vaginal microflora alterations. *J Low Genit Tract Dis*, 2015, 19(2): 124-128.
- Малова И.О., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Савичева А.М. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом, 2013. / Malova IO, Rahmatulina MR, Sokolovsky EV, Savicheva AM. Federal Clinical Guidelines for Management of Patients with Bacterial Vaginosis, 2013.
- Workowski K, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *MMWR*, 2010, 59(RR12): 1-110.
- Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL Jr, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*, 2004, 4: 5.
- De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vanechoute M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(5): 470-472.
- Bahar H, Torun MM, Ozer F, Kocazeybek B. Mobiluncus species in gynaecological and obstetric infections: antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(3): 268-271.
- Лаврова Л.В., Дягилева Н.И., Карпова Е.Е. Опыт терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2017, 10: 120-123. / Lavrova LV, Diaghilev NI, Karpova EE. Experience in managing bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 10: 120-123.
- Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С., Крысанова А.А., Будилова О.В., Рыбина Е.В., Воробьева Н.Е., Савичева А.М., Гуцин А.Е. Сравнение эффективности диагностики бактериального вагиноза по клиническим признакам с результатами лабораторных исследований. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2016, 4: 76-82. / Shipitsina EV, Khunutdinova TA, Ryzhkova OS, Kryasanova AA, Budilovskaya OV, Rybina EV, Vorob'eva NE, Savicheva AM, Gucin AE. Comparison of effectiveness of bacterial vaginosis diagnosis according to clinical signs and the laboratory findings. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay*, 2016, 4: 76-82.
- Каратюк Т.И. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего неомицин, нистатин, преднизолон, тернидазол, при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012, 6: 76-80. / Karatyuk TI. Experience in using a combination drug containing neomycin, nystatin, prednisolone, ternidazole for the treatment of inflammatory diseases of the female lower genital organs. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2012, 6: 76-80.
- Рахматулина М.Р. Опыт применения 5-нитроимидазолов в терапии больных бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2015, 2: 92-97. / Rakhmatulina MR. Experience in using 5-nitroimidazoles for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2015, 2: 92-97.
- Кузнецова Ю.Н. Эффективность применения препарата Дазолик (орнидазол) в терапии бактериального вагиноза. *Клинические исследования*, 2009, 3: 40-45. / Kuznetsova YuN. Efficacy of Dazolic (ornidazole) in the treatment of bacterial vaginosis. *Klinicheskie Issledovaniya*, 2009, 3: 40-45.
- Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Значение локальной терапии в коррекции микробиоценоза генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Южно-Уральский медицинский журнал*, 2014, 2: 35-40. / Letyaeva OI, Ziganshin OR. The role of local therapy in correcting genitourinary microbiocenosis in women of reproductive age. *Yuzhno-Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2014, 2: 35-40.
- Современная диагностика и лечение вагинальных инфекций в проекции амбулаторного приема. Новое в практике врача. II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения». *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 26: 46-50. / Modern diagnosis and treatment of vaginal infections in the projection of outpatient treatment. New developments in the practice of a doctor. The 2nd All-Russian Seminar Reproductive Potential of Russia: Versions and Contraversions. Moscow Readings. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, 26: 46-50.
- Актуальные вопросы урологии: сборник научных трудов V конгресса урологов Сибири с международным участием, г. Красноярск, 13-14 мая 2016: 58-60. / Topical issues of urology: a collection of scientific works of the 5th Congress of Urologists of Siberia with international participation, Krasnoyarsk, May 13-14, 2016: 58-60.

А.Л. ТИХОМИРОВ¹, д.м.н., профессор, И.Б. МАНУХИН¹, д.м.н., профессор, В.В. КАЗЕНАШЕВ¹, к.м.н., Е.И. МАНУХИНА¹, д.м.н., профессор, А.Н. КРИЖАНОВСКАЯ², к.м.н.

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

² Роддом № 8, г. Москва

КОМПЛАЕНТНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ НОРМОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Представлены современные данные о бактериальном вагинозе, вопросы эпидемиологии, клинических проявлений и лечения с использованием орального пробиотика.

Ключевые слова: биоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, первый пероральный пробиотик, *L. rhamnosus GR-1*[®] и *L. reuteri RC-14*[®].

A.L. TIKHOMIROV¹, MD, Prof., I.B. MANUKHIN¹, MD, Prof., V.V. KAZENASHEV¹, PhD in medicine, E.I. MANUKHINA¹, MD, Prof., A.N. KRIZHANOVSKAYA², PhD in medicine

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Maternity Hospital No. 8, Moscow

COMPLIANCE RECOVERY OF VAGINAL NORMOCENOSIS

The article presents the current data on bacterial vaginosis, issues of epidemiology, clinical manifestations and treatment using oral probiotic.

Keywords: vaginal biocenosis, bacterial vaginosis, first oral probiotic, *L. rhamnosus GR-1*[®] and *L. reuteri RC-14*[®].

В состав нормального вагинального содержимого входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 – 10^{12} КОЕ/мл. Среди них факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации 10^3 – 10^5 КОЕ/мл, в то время как анаэробные – в концентрации 10^5 – 10^9 КОЕ/мл.

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионово-кислые бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой. Влагалищные лактобациллы способны синтезировать перекись водорода, подавляющую рост облигатных анаэробов родов *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и др. Токсичность перекиси водорода значительно возрастает в кислой среде, в результате чего спектр ингибируемых микроорганизмов значительно увеличивается и распространяется на многие факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы (*G. vaginalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas ssp.*, *C. albicans* и др.). Важным защитным фактором влагалищной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины.

В случае изменения микроэкологии влагалища и увеличения pH создаются неблагоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с БВ.

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее распространенных причин патологических белей у женщин, преимущественно репродуктивного возраста [1, 2]. БВ характеризуется чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-

патогенных микроорганизмов при резком снижении/отсутствии молочнокислых бактерий (продуцирующих перекись водорода) во влагалище [3]. При этом численность лейкоцитов значительно не увеличивается, что в целом отражает отсутствие выраженной воспалительной реакции.

Распространенность БВ колеблется от 16 до 65% и зависит от изучаемой популяции [4–8]. Статистически значимо БВ чаще встречается у женщин до 25 лет. У женщин европеоидной расы БВ диагностируется в 5–15% случаев, а у негроидной – 45–55% [9]. БВ, как правило, характерен для женщин, имеющих большое количество половых партнеров, практикующих нетрадиционный секс и регулярные спринцевания, начавших половую жизнь в юном возрасте [10, 11]. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–25% пациенток, среди беременных женщин БВ встречается в 20–46% наблюдений [12–14], у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем, – до 40%, у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза – в 35%, при патологических белях – до 87% [8, 14].

При БВ происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов, на этом фоне отмечают снижение концентрации лактобацилл, а это приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов, которые декарбоксилируют аминокислоты, увеличивая концентрацию аминов во влагалищном секрете. Специфический «рыбный» запах выделениям придают амины. Нелетучие соли этих соединений при щелочном значении pH превращаются в летучие амины при добавлении к капле вагинальных выделений КОН (аминовый тест) [15].

Основными жалобами при БВ являются:

- наличие жидких, гомогенных, липких беловато-серых влагалищных выделений, количество которых обычно незначительно. При длительно текущем процессе

выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, пенистыми;

- наличие неприятного «рыбного» запаха выделений, который усиливается или появляется после полового контакта, а также во время менструации (ощелачивание среды) (рис. 1);
- редко дискомфорт, зуд, жжение и диспареуния (эти симптомы, как правило, связаны с воспалением, которое нехарактерно для БВ).

Длительность существования симптомов может быть от нескольких месяцев до нескольких лет. Бессимптомное течение БВ встречается примерно у 50% женщин. Они либо не отмечают выделений или каких-либо других симптомов, либо рассматривают их как норму или связывают с нарушением гигиены.

Диагноз, как правило, ставится в соответствии с критериями Амсея или после микроскопии мазка с окраской по Граму.

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

На основании ряда исследований [16–19] современным подходом к лечению вагинальных инфекций и нарушений микробиоты влагалища признан двухэтапный подход (табл. 1).

На первом этапе выполняется подавление избыточной условно-патогенной флоры или эрадикация патогенных микроорганизмов.

Рисунок 1. Обильные выделения белого или серого цвета, часто с неприятным запахом («рыбный»), особенно после незащищенного полового акта или во время menses



Рисунок 2. Применение перорального пробиотика

Преимущества перорального использования пробиотика особенно значимы при:

- Менструации
- Некоторых осложнениях беременности
- В подростковом возрасте
- В течение рабочего дня
- **В комбинации с местной терапией**

Лебедеко Е.Ю. и соавт., 2017



Вагилак®

Источник пробиотических лактобактерий для женщин¹



Увлажняющий гель для интимной гигиены



КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО
Вагилак гель
СТР № RU.77.99.32.001.E.002531.06.16
от 16.06.2016.

Жидкое мыло для интимной гигиены



КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО
Вагилак мыло
СТР № RU.77.99.32.001.E.002532.06.16
от 16.06.2016.

1. Инструкция по применению Вагилак капсулы

Свидетельство о государственной регистрации:
№РКЗ.16.01.78.003.E.001538.08.14 от 06.08.2014.

www.vagilac.ru

Компания, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС».
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 1. Схемы лечения бактериального вагиноза

Первый этап терапии	Второй этап терапии
Средства первого выбора	
Метронидазол 500 мг, per os 2 р/сут, 7 дней	Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней
Тинидазол 2,0 г, per os 1 р/сут, 3 дня	Живые лактобациллы (лактобактерии), вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней
Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней	Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней
Альтернативные средства	
Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут, 7 дней	Аскорбиновая кислота, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6–15 дней
Клиндамицин, вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней	Молочная кислота, свечи вагинальные, 1 р/сут, 10 дней
Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней	Молочная кислота, гель вагинальный
Повидон-йод, вагинальные свечи, 1–2 р/сут, 7–14 дней	Молочная кислота, гель вагинальный
Во время беременности	
Деквалиния хлорид, вагинальные таблетки, 1 р/сут, 6 дней (в I триместре)	Живые лактобациллы (лактобактерии ацидофильные), вагинальные таблетки, 1–2 р/сут, 6–12 дней
Метронидазол 750 мг + миконазола нитрат 200 мг, вагинальные свечи, 1 р/сут, 7 дней (со II триместра)	Живые лактобациллы (лактобактерии) вагинальные капсулы, 2 р/сут, 7 дней
Метронидазол 250 мг, внутрь 3 р/сут, 7 дней (только со II триместра)	Лактобациллы (пробиотические штаммы лактобактерий), капсулы внутрь, 1 р/сут, 14 и более дней
Клиндамицин 300 мг, внутрь 2 р/сут, 7 дней или вагинальный крем 2%, 1 р/сут, 7 дней (только со II триместра)	
Европейское руководство IUSTI/ВОЗ. Схема лечения бактериального вагиноза	
Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально, 5 дней	
Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 р/сут (на ночь), 7 дней	
Клиндамицин 300 мг per os 2 р/сут, 7 дней	
Рекомендации CDC (агентство Министерства здравоохранения США). Схема лечения бактериального вагиноза	
Метронидазол 500 мг per os 2 р/сут, 7 дней	
Метронидазол, гель 0,75% 5,0 г интравагинально, 5 дней	
Клиндамицин, крем 2% 5,0 г интравагинально 1 р/сут (на ночь), 7 дней	
Альтернативная схема	
Тинидазол 2,0 г per os 2 р/сут, 2 дня	
Тинидазол 1,0 г per os 2 р/сут, 5 дней	
Клиндамицин 300 мг per os 2 р/сут, 7 дней	
Клиндамицин свечи 100 мг интравагинально на ночь, 3 дня	

На втором этапе создаются условия для восстановления колонизационной резистентности влагалища за счет нормальной лактофлоры.

Установлены взаимодополняющие свойства перорально используемых лактобацилл: *L. rhamnosus* GR-1® обеспечивают выраженный антагонизм по отношению к грамотрицательной флоре влагалища и устойчивы к спермицидам; *L. reuteri* RC-14® обладают выраженным антагонизмом к грамположительной кокковой флоре и вырабатывают перекись водорода [20, 21]. На протяжении более 10 лет доказывалось, что в связи с высокими адгезивными свойствами по отношению к эпителиоцитам влагалища и выраженной способностью к колониза-

ции *L. rhamnosus* GR-1® и *L. reuteri* RC-14® реально улучшают клинические исходы [22–24]. Последнее масштабное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности перорального пробиотика, содержащего *L. rhamnosus* GR-1® и *L. reuteri* RC-14®, доказало его эффективность в лечении дисбиозов влагалища [25]. Вагилак надежно восстанавливает вагинальный нормоценоз через 12 нед. монотерапии [19].

Перспективным направлением в профилактике вульвовагинальных дисбиотических состояний считаются и специальные средства интимной гигиены и ухода: мыло и гель-лубрикант Вагилак, содержащие молочную кислоту

Рисунок 3. Эффективность пробиотика Вагилак

Вагилак

Первый пероральный урогенитальный пробиотик, эффективность которого научно доказана.

Только лактобактерии Вагилака *L. rhamnosus* GR-1® и *L. reuteri* RC-14® являются эффективными в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища.*

Вагилак – результат 20 лет научных исследований канадских ученых Грегора Рейда и Эндрю Брюса.

За эти исследования они в 2007 г. получили престижную Международную премию им. Мечникова, т. к.: «Это открытие оказало огромное влияние на поддержание и улучшение здоровья женщин и девушек во всем мире».

В данный момент Грегор Рейд является одним из самых авторитетных ученых в области исследований влияния пробиотиков на организм человека.

*Reid G. Вагинальные лактобациллы: почему, как, какие из них и что они делают? In: Lactobacillus Molecular Biology: From Genomics to Probiotics. Edited by: Åsa Ljungh and Torkel Wadström. Caister Academic Press, Norfolk, 2009: 183-193.

и способствующие сохранению естественного pH, предотвращению сухости и созданию условий для индигенной микрофлоры (рис. 2–4).

Таким образом, *L. rhamnosus* GR-1® и *L. reuteri* RC-14® перорального пробиотика Вагилак играют роль «камикадзе» – выполнив свое предназначение – очистив

Рисунок 4. Фунгицидные свойства пероральных штаммов лактобактерий

Пероральные штаммы лактобактерий проявляют также собственные фунгицидные свойства.

- В 2015 г. в Малайзии при исследованиях *in vitro* впервые зафиксирована мощная фунгицидная эффективность лактобацилл Вагилака в отношении *C. Glabrata*, обладающей, как известно, мультилекарственной устойчивостью.

- Кроме этого, в присутствии *L. rhamnosus* GR-1® и *L. reuteri* RC-14® (Вагилак) грибы рода *Candida* вообще не проявляли метаболической активности.

J. Appl. Microbiol. 2015, 118(5): 1180-1190.

влагалище от колонизирующих условно-патогенных микроорганизмов при БВ и создав оптимальную pH среду, они отмирают, уступая место индигенной лактофлоре.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения. *Гинекология*, 2004, 6(2): 62–65./Tikhomirov AL, Oleinik ChG. Bacterial vaginosis: some aspects of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Gynekeologiya*, 2004, 6 (2): 62-65.
2. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1896-1903.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
4. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*, 2007, 369: 1961-1971.
5. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: review. *Obstet Gynecol Surv*, 2010, 65: 462-473.
6. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 349-356.
7. Weir E. Bacterial vaginosis: more questions than answers. *CMAJ*, 2004, 171: 448.
8. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е издание, перераб. и доп. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с./ Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th edition, revised and supplemented. Edited by Savelyeva GM, Serova VN, Sukhikh GT. M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 1024 p.
9. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004: associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*, 2007, 34: 864–869.
10. Donders G. Diagnosis and Management of bacterial vaginosis and other types of abnormal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 2010, 65(7): 462-473.
11. Bautista CT, Wurapa E, Sateran WB et al. Bacterial vaginosis: a 4. synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*, 2016, 3: 4.
12. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25: 64–67.
13. Goldenberg RL, Klebanoff MA. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol*, 1996 May, 174(5): 1618-1621.
14. Pastore LM, Royce RA et al. Association between bacterial vaginosis and fetal fibronectin at 24-29 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*, 1999 Jan, 93(1): 117-123.
15. Акушерство: национальное руководство. 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./Obstetrics: national guidelines. Edited by Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinsky VE. 2nd edition, revised and supplemented M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 1080 p.
16. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Исследование БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита. *Status Praesens*, 2013, 1(12): 52-55./Radzinsky VE, Ordians IM. BIOS Study: comparative assessment of different treatment regimens for bacterial vaginosis and non-specific vulva vaginitis. *Status Praesens*, 2013, 1 (12): 52-55.
17. Савичева А.М. и др. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*, 2013, 15(5): 32-35./Savicheva AM, et al. A comparative, controlled, randomized study of the efficacy of a two-stage treatment for bacterial vaginosis. *Gynekeologiya*, 2013, 15 (5): 32-35.
18. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189: 1202–1208.
19. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: Status Praesens. 2012, 16 с./Radzinsky VE, Ordians IM. Two-stage therapy for vaginal infections. M.: Status Praesens. 2012, 16 p.
20. Cianci A, Giordano R, Della A et al. Efficacy of Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 in the treatment and prevention of vaginosis and bacterial vaginitis relapses. *Minerva Ginecol*, 2008, 60(5): 369-376.
21. Marelli G, Papaleo E, Ferrari A. Lactobacilli for prevention of urogenital infections: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2004, 8(2): 87-95.
22. Reid G et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2001, 30(1): 49-52.
23. Gardiner GE et al. Oral administration of the probiotics combination Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 for human intestinal applications. *International Dairy Journal*, 2002, 12(2-3): 191-196.
24. Reid G et al. Oral use of Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and of Lactobacillus Reuteri RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003, 3(2): 131-134.
25. Vujic G. Efficacy of oral applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Goran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168(10): 75-79.

Е.Б. РУДАКОВА, д.м.н., профессор, Е.А. ФЕДОРОВА, И.В. СЕРГЕЕВА
Московский областной перинатальный центр

МОЖНО ЛИ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТКАМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО И ПЭ

В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ?

На базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Московского областного перинатального центра (МОПЦ) было проведено сравнение эффективности базовых программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ), выполненных в условиях государственной поддержки за счет средств Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ФОМС параллельная оплата донорских ооцитов (ДО), донорских эмбрионов (ДЭ) или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» и сниженного ответа яичников на контролирующую овариальную гиперстимуляцию (КОГ). Были проанализированы исходы программ, выполненных за счет средств ФОМС на базе отделения ВРТ МОПЦ за 2015 и 2016 гг. у указанных пациенток, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 69 пациенток, которым была проведена базовая программа ЭКО и ПЭ в 2015 г., во 2-ю группу вошли 60 пациенток с проведенными базовой и комплексной программами ЭКО и ПЭ в 2016 г. Во 2-й группе дополнительно была выделена 2а подгруппа – 26 пациенток из 60, которым была проведена комплексная программа ЭКО и ПЭ. По основным показателям овариального резерва, среднему возрасту, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Культивирование эмбрионов проводилось до 5 сут, оценка их качества проводилась по шкале Гарднера. Количество полученных ооцитов (из них зрелых на 1 пациентку) составило ($p < 0,05$): в 1-й группе – $3,7 \pm 1,1 / 2,7 \pm 1,8$, во 2-й группе – $4,7 \pm 2,2 / 4,1 \pm 1,2$, в 2а группе – $7,7 \pm 3,4 / 5,7 \pm 2,4$. Количество полученных эмбрионов на 1 пациентку (из них эмбрионов высшего качества) ($p < 0,05$): в 1-й группе – $2,1 \pm 1,1 / 1,1 \pm 0,4$, во 2-й группе – $2,9 \pm 1,4 / 1,8 \pm 0,8$; в 2а группе – $4,4 \pm 1,8 / 2,7 \pm 1,2$. У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сут культивирования. При проведении комплексных программ осуществлялся перенос двух эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа (среднего или низкого качества), второй – донорский, полученный путем оплодотворения ДО спермой мужа (высокого качества). При отсутствии собственных эмбрионов проводился перенос двух ДЭ высокого качества либо эмбрионов, полученных путем оплодотворения ДО спермой мужа. Эффективность программы ЭКО (частота наступления беременности) составила: в 1-й группе – 11,6% на цикл ЭКО; во 2-й группе – 21,6% на цикл (13), в 2а группе – 38,4% на цикл.

Ключевые слова: бесплодный брак, экстракорпоральное оплодотворение, овариальный резерв, «бедный» ответ, донорские ооциты, донорские эмбрионы, комплексные программы.

E.B. RUDAKOVA, MD, Prof., E.A. FEDOROVA, I.V. SERGEEVA

Moscow Regional Perinatal Center

IS IT POSSIBLE TO HELP PATIENTS OF OLDER REPRODUCTIVE AGE IMPLEMENT THEIR REPRODUCTIVE FUNCTION WITHIN THE FRAMEWORK OF IVF AND PE PROGRAMS BACKED BY STATE SUPPORT?

The effectiveness of the basic in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (PE) programs that were state funded using the funds of the Mandatory Health Insurance Fund (MHIF) was compared with the comprehensive programs that were co-financed (along with the funds of the MHIF, the parallel payment of donor oocytes (DO), donor embryos (DE) (or a donor program from own funds)) in patients of older reproductive age with low ovarian reserve and the forecast of “poor” and reduced ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation (COH) on the basis of the Assisted Reproductive Technology (ART) Department of the Moscow Regional Perinatal Center (MRPC). We analysed the outcomes of the programs that have been implemented using the funds of the MHIF on the basis of the ART Department for 2015 and 2016 in patients, who were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 69 patients who underwent a basic IVF and PE program in 2015, Group 2 included 60 patients who underwent the basic and comprehensive IVF and PE programs in 2016. In addition, Subgroup 2a has been singled out from Group 2 and included 26 patients out of 60 who underwent the comprehensive IVF and PE programs. The groups were comparable by the main indicators of the ovarian reserve, the average age and the anamnestic data. The embryos were cultivated up to 5 days, their quality was assessed according to the Gardner scale. The number of oocytes obtained (of which mature ones per 1 patient) was ($p < 0.05$): in Group 1 - $3.7 \pm 1.1 / 2.7 \pm 1.8$, in Group 2 - $4.7 \pm 2.2 / 4.1 \pm 1.2$, in Group 2a - $7.7 \pm 3.4 / 5.7 \pm 2.4$. The number of embryos received per patient (of which, the highest quality embryos) ($p < 0.05$): in Group 1 - $2.1 \pm 1.1 / 1.1 \pm 0.4$, in Group 2 - $2.9 \pm 1.4 / 1.8 \pm 0.8$; in Group 2a, $4.4 \pm 1.8 / 2.7 \pm 1.2$. In all patients, the embryos were transferred on Day 5 of the cultivation. In the course of the comprehensive programs, two embryos were transferred: one embryo was obtained by fertilizing the patient's oocytes with the husband's semen (of medium or low quality), the other embryo was obtained from a donor by fertilizing with the husband's sperm (of high quality). In the absence of their own embryos, two high quality DE or embryos obtained by fertilization with the husband's semen were transferred. The effectiveness of the IVF program (frequency of pregnancy) was as follows: Group 1 - 11.6% per IVF cycle; Group 2 - 21.6% per cycle (13), Group 2a - 38.4% per cycle.

Keywords: infertile marriage, in vitro fertilization, ovarian reserve, “poor” response, donor oocytes, donor embryos, comprehensive programs.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким распространением бесплодных браков в нашей стране (от 9 до 18% в разных регионах) этой проблеме уделяется все большее внимание на уровне государства в рамках поддержки современных медицинских технологий, в т. ч. и программ, направленных на преодоление бесплодия, от которых ждут достаточно высоких конечных результатов: процента наступления беременности и увеличения количества «take baby home» на профинансированные циклы. Но при решении этой проблемы возникают серьезные трудности. Сегодня демографы утверждают, что каждое последующее поколение производит на свет потомство в более позднем возрасте, чем предыдущее. Исследования, проведенные в ряде стран, показывают, что по различным социально-экономическим причинам все большее число женщин откладывают беременность на конец репродуктивного периода. Женщины стремятся к получению высшего образования, имеют интенсивный график работы вне дома, поздно выходят замуж и не торопятся рожать детей [1].

Одной из причин обращаемости пациенток позднего репродуктивного возраста по поводу бесплодия, по данным Т.А. Назаренко и Н.Г. Мишиевой (2014), является повторный брак – 42%. 40% женщин обращаются по поводу лечения бесплодия в раннем репродуктивном возрасте, однако длительное неэффективное лечение в течение 10 лет и более со сменой ряда лечебных учреждений приводит к тому, что за специализированной помощью эти пациентки обращаются уже в позднем репродуктивном возрасте; отсроченное деторождение по желанию женщины составляет лишь 13%, гибель единственного ребенка является мотивацией для 5% женщин [2]. Репродуктологи это волнует в связи с увеличивающимся потоком обращений в клиники ЭКО пациенток старшей возрастной группы, у которых реализация репродуктивной функции даже с помощью ЭКО является проблемой. Анализ данных регистра ВРТ Российской ассоци-

ации репродукции человека (РАРЧ) за 2014 г. показал, что пациентки в возрасте 35 лет и старше, которым были проведены функции фолликулов (TVP) в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ, составляют уже 42%, при этом в некоторых европейских странах данный показатель еще выше [3].

По современным представлениям возраст после 35 лет относится к поздней стадии репродуктивного периода (рис. 1). Этот период жизни женщины характеризуется естественным снижением фертильности и ухудшением исходов программ ЭКО, причинами которого являются снижение овариального резерва и «бедный» ответ яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию и гиперстимуляцию (КОС/КОГ) (рис. 2).

«Бедный» ответ яичников – это недостаточная реакция яичников на введение даже больших доз (более 300 МЕ) гонадотропинов (ГТ), когда в схемах стимуляции, применяемых в контролируемых циклах программы ЭКО, не удается обеспечить роста и созревания более 3 фолликулов [4].

По данным мировой литературы, пациентки с «бедным» ответом составляют до 1/3 всех пациенток программ ВРТ [5]. В этой группе женщин частота наступления беременности (ЧНБ) наиболее низкая – от 7,6 до 20%, при этом от 12% до 30% программ может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или пригодных к переносу эмбрионов [4, 6]. У большинства этих пациенток – поздняя стадия репродуктивного периода [7] (табл. 1, рис. 3).

Согласно критериям ESHRE (так называемые Болонские критерии), «бедный» ответ яичников можно предположить при сочетании двух из трех следующих параметров [8, 9] (рис. 4).

«Бедный» ответ яичников предполагается также, если две предыдущие попытки с максимальной КОГ привели к получению неадекватного числа ооцитов.

Однако группа пациенток с прогнозом «бедного» ответа далеко не однородна по возрасту, возможным причинам «бедного» ответа и характеру самого ответа. Поэтому с целью индивидуализации лечебных мероприятий ряд исследователей (Poseidon Group, 2016) предло-

Рисунок 1. Периоды жизни женщины

Стадии/номенклатура периодов жизни женщины

(разработаны в июле 2001 г. на международном семинаре «Репродуктивное старение женщины», 2001. www.imsociety.org/images/straw)

Стадии	-5	-5	-3	-2	-1	+1	+2
Терминология	Репродуктивный период			Менопаузальный переход		Постменопауза	
	Ранняя	Зрелая	Поздняя	Ранняя	Поздняя	Ранняя	Поздняя
				Перименопауза			
Продолжительность	Вариабельная			Вариабельная		1 год	4 года
Менструальный цикл	Нерегулярный/регулярный	Регулярный		Вариабельная продолжительность (отклонения > 7 дней)	>2 пропущенных циклов и эпизоды аменореи (≥60 дней)	Аменорея 12 мес.	Нет
Гормоны	ФСГ норм		ФСГ	ФСГ		ФСГ	

Последняя менструация

Рисунок 2. Возрастное снижение фертильности у женщин (презентация Juan A. Garcia Velasco, 2010)

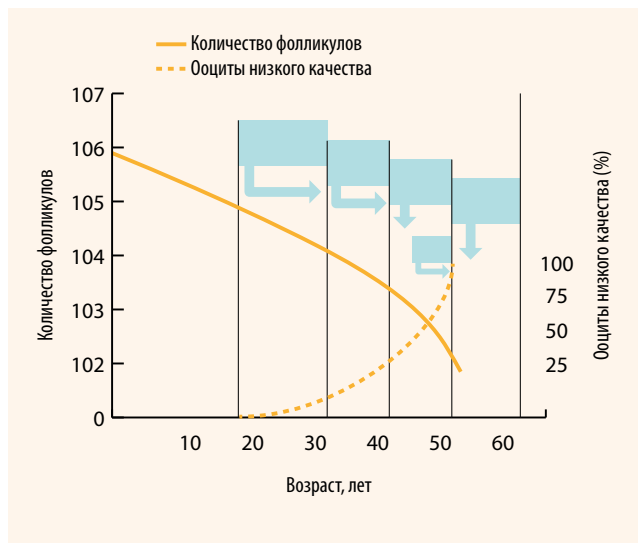


Рисунок 3. Эффективность циклов ЭКО в зависимости от возраста (отделение ВРТ МОПЦ 2013–2014 гг.)

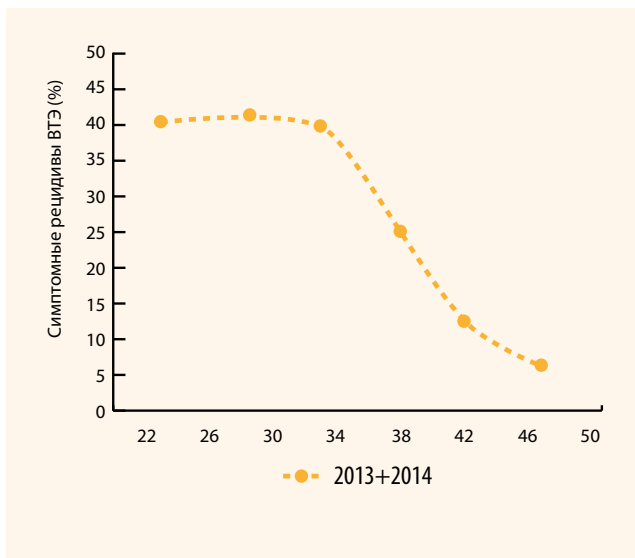


Рисунок 4. Критерии прогноза «бедного» ответа яичников

«Бедный» ответ яичников

Прогноз «бедного» ответа яичников делается на основании рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии («Болонские критерии»):

- возраст старше 40 лет (или операции на яичниках, химио-, лучевая терапия и др.);
- предыдущий эпизод «слабого» ответа яичника;
- антральных фолликулов менее 5 и/или АМГ менее 0,5–1,1 нг/мл.

жили выделить следующие позиции по характеру ответа яичников, кроме «бедного» (получение 3 и менее фолликулов):

- **субоптимальный** (4–9 ооцитов);
- **сниженный** (получение более 3 ооцитов при высоких дозах ГТ или пролонгированной стимуляции).

Субоптимальный и сниженный ответ яичников на КОГ можно объединить в группу «слабого» ответа [10, 11].

Были предложены 4 группы, имеющие прогноз «слабого» ответа яичников на КОГ в зависимости от возраста и показателей овариального резерва (табл. 2), а также индивидуальная тактика в каждой группе (о чем будет сказано ниже).

Механизмы возрастного снижения овариального резерва, ведущего к «слабому» и «бедному» ответу яичников при КОГ [4]:

- Возрастное истощение фолликулярного аппарата.
- Возрастное истощение фолликулярного аппарата (фоновая атрезия примордиальных фолликулов) начинается еще во внутриутробном периоде.
- К рождению число примордиальных фолликулов у девочки составляет 1 млн, к менархе за счет продолжающейся фоновой атрезии их количество снижается до 270–500 тыс.
- В дальнейшем убыль половых клеток идет не только за счет фоновой атрезии недозревших фолликулов, но и за счет совулировавших ооцитов. К 37 годам общий фолликулярный запас снижается до 25 тыс., к периоду менопаузы – до 1 тыс. на фоне вдвое увеличившейся скорости атрезии фолликулов.
- Снижение качества ооцитов.
- После 35 лет в ооцитах могут обнаруживаться деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и вакуолизация ядра, а также другие признаки дегенерации.
- Увеличение риска анеуплоидий (после 42 лет до 2/3 овулирующих ооцитов содержат хромосомный набор с анеуплоидией) [12].
- При КОГ риск анеуплоидий возрастает еще больше (при гиперстимуляции яичников растут фолликулы, подлежащие атрезии).
- Возрастной дефицит андрогенов.

Тестостерон синтезируется в тека-клетках яичников под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ). С возрастом происходят снижение биологической активности ЛГ, уменьшение количества ЛГ-рецепторов, с чем ассоциировано снижение секреции андрогенов яичниками и паракринной функции яичников.

К 50 годам уровень андрогенов (прежде всего тестостерона), которые играют роль синергистов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при ранней активации рекрутирования фолликулов в созревающую когорту, формируя адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов, постепенно снижается в 2 раза по сравнению с таковым у 20-летних (рис. 5).

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРОГНОЗЕ «СЛАБОГО» И «БЕДНОГО» ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА КОГ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (35 И БОЛЕЕ ЛЕТ)

У пациенток с ожидаемым **субоптимальным и сниженным** ответом яичников на КОГ (группы 2а, 2в и 4) возможно использование индивидуально подобранных протоколов КОГ [4, 11]. Применяются как длинные, так и короткие (flare-up) протоколы с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (аГн-РГ), а также их модификации: STOP-протокол в расчете на эффект первой фазы влияния аГн-РГ на гипофиз, короткий микродозовый протокол с назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в предыдущем цикле в расчете на ребаунд-эффект, низкодозовый длинный протокол («французский» протокол). В качестве ГТ (увеличение дозы которых до 300–450 МЕ может быть эффективным, особенно в группах 2а и 2б) оптимально использовать сочетание рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ) с первого дня стимуляции, например в виде препарата перговерис, возможно, препаратов человеческого менопаузального ГТ (ЧМГ). Не исключены (особенно в группе 4) вариант про-

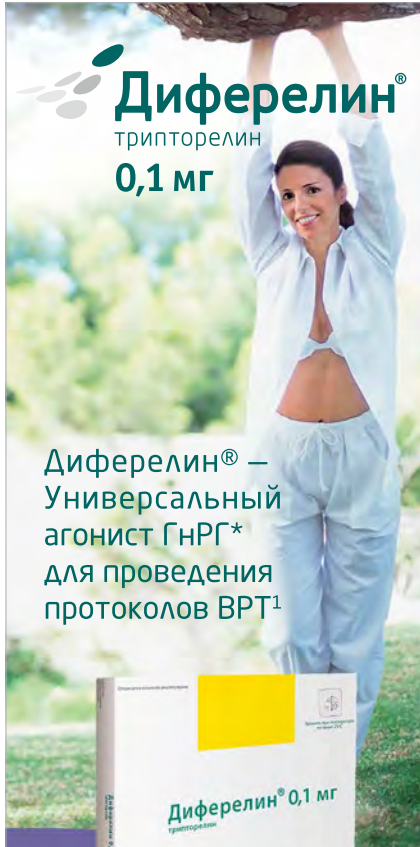
граммы ЭКО в естественном цикле, модифицированный протокол в естественном цикле (например, «канадский» протокол), «мягкие» протоколы (циклы малой стимуляции), например, «японский» протокол. Все эти протоколы, а также протоколы двойной стимуляции, основанные на теории нескольких волн развития фолликулов, можно использовать для накопления витрифицированных яйцеклеток и эмбрионов (в группах 2а, 2в и в группе 4) с обязательным проведением пренатальной генетической диагностики (ПГД). ПЭ проводится в цикле менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Накопительные программы есть смысл проводить до 40 лет, когда для получения 1 зуплоидной бластоцисты необходимо получить 10 ооцитов, а не 16, как в 42–43 года [12]. Разработана методика дозревания ооцитов (IVM) у пациенток с неудачами ЭКО, в т. ч. при отсутствии зрелых ооцитов.

Сочетание при КОГ таких ГТ, как рФСГ и рЛГ, а также ЧМГ основывается на необходимости использования положительных эффектов ЛГ в позднюю фолликулярную фазу при «бедном» ответе [13–15].

«Мягкие» протоколы стимуляции основаны на назначении небольших доз ГТ (100–200 МЕ), если на 7–8-й день естественного менструального цикла визуализируются 2–3 фолликула. При достижении фолликулами

Таблица 1. Сравнение биологических показателей программ ЭКО в зависимости от возраста (отделение ВРТ МОПЦ, 2014 г.)

Показатели \ Возраст	До 38 лет	Старше 38 лет	p < 0,05
Количество циклов	132	67	
Возраст пациенток (лет)	31,8 ± 3,9	41,9 ± 2,1	p < 0,05
Количество полученных яйцеклеток	10,6 ± 5,8	4,7 ± 1,1	p < 0,05
Количество зрелых яйцеклеток	7,3 ± 4,6	3 ± 2,6	p < 0,05
Количество полученных эмбрионов	7,4 ± 4,4	3,7 ± 1,1	p < 0,05
Количество эмбрионов высшего качества	2,4 ± 2,4	1,1 ± 0,3	p < 0,05
Количество перенесенных эмбрионов	2,2 ± 0,7	2,2 ± 1,1	p < 0,05
% циклов с криоконсервацией эмбрионов	32,4 ± 6,8	2,6 ± 0,8	p < 0,05
Клиническая беременность	39,8%	21,4%	



Диферелин®
трипторелин
0,1 мг

Диферелин® – Универсальный агонист ГнРГ* для проведения протоколов ВРТ¹



- Стабильно низкий уровень ЛГ в течение всей фазы стимуляции
- Синхронное созревание ооцитов
- Увеличение числа полученных ооцитов
- Дополнительный шанс беременности из крио сохранённых эмбрионов
- Удобство лечения в повседневной практике

* Агонист Гонадотропин Рилизинг гормона
¹ Dapalo Raff aella et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ICSI). Reproductive biology and endocrinology. 2012.10:26.

ЕВРОСЕРВИС

Официальный дистрибьютор

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

142717, Московская область,
Ленинский район, с/п «Развилковское»,
пос. Развилка, квартал 1, влад. 7

Тел./факс: +7 (495) 789-46-19

E-mail: info@euro-service.ru

www.euro-service.ru

Реклама

Таблица 2. Группы пациенток с прогнозом «слабого» ответа на КОГ

Критерии	Группа 1		Группа 2		Группа 3	Группа 4
Возраст	< 35		>35		< 35	>35
Показатели овариального резерва	КАФ > 5 АМГ > 1,2 нг/мл		КАФ > 5 АМГ > 1,2 нг/мл		КАФ < 5 АМГ < 1,2 нг/мл	КАФ < 5 АМГ < 1,2 нг/мл
Подгруппы пациенток	1а	1в	2а	2в	–	–
Количество полученных ооцитов при стандартной стимуляции	До 4	4–9	До 4	4–9	–	–

Примечание: КАФ – количество антральных фолликулов, АМГ – антимюллеров гормон

Рисунок 5. Возрастное снижение эндокринной функции яичников (презентация Juan A. Garsia Velasco, 2010)**Старение яичников**

- ↓ секреции андрогенов (Piltonen, 2003)
- ↓ функционирующих ЛГ-рецепторов (Vihko, 1996)
- ↓ биологической активности ЛГ (иммунореактивность не изменяется) (Mitchell, 1995; Maramba, 1984)
- ↓ паракринной функции яичников (Hurwitz & Santoro, 2004)

диаметра 14 мм назначают дополнительно антГн-РГ до дня введения триггера овуляции включительно. Возможно сочетание препаратов кломифена цитрата (КЦ) и ГТ. «Мягкие» протоколы стимуляции обеспечивают снижение курсовой дозы ГТ, что способствует уменьшению стоимости этапа контролируемой стимуляции при реализации программы ЭКО [4, 11, 16].

Низкодозовый длинный протокол со снижением дозы аГн-РГ – лекарственная форма для ежедневного п/к введения (с 21-го дня цикла – 0,05 мг, со дня назначения ГТ – по 0,025 мг) предполагает, что уменьшение дозы аГн-РГ в 2–4 раза может улучшить ответ яичников и повысить эффективность лечения [11, 17]. В качестве аГн-РГ большинство специалистов предпочитает применять Диферелин как препарат, обладающий молекулярным строением, наиболее близким к естественному аГн-РГ. В связи с этим именно Диферелин считается наиболее безопасным и эффективным препаратом для программ ЭКО. Кроме того, его достоинствами являются отсутствие необходимости хранить его в холодильнике и возможность дозирования.

Модифицированный протокол с антГн-РГ предполагает на 1-й день менструального цикла однократно ввести антГн-РГ (0,25 мг), затем продолжать стимуляцию в обычном режиме и использовать антГн-РГ при достижении фолликулом диаметра 14 мм. Цель этого режима – десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы для того, чтобы сформировать пул фолликулов для стимуляции ГТ [11, 17].

При сочетании в протоколе аГн-РГ и антГн-РГ с 19–21-го дня предыдущего менструального цикла до 2-го дня

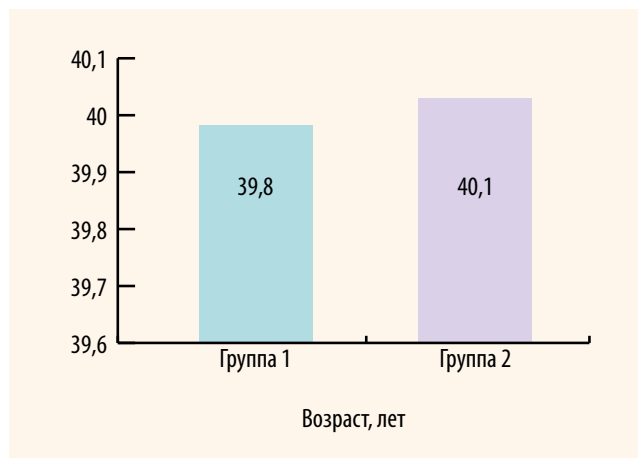
последующего назначают аГн-РГ, затем подключают ГТ. С момента достижения растущими фолликулами диаметра 14 мм назначают антГн-РГ, который используют до момента введения триггера овуляции (STOP-протокол) [11, 17].

Двойная стимуляция: при изучении механизмов, приводящих к рекрутированию фолликулов, было обнаружено, что их созревание носит волнообразный характер, таких волн за цикл всего 3–4, первая из них начинается в лютеиновую фазу. Поэтому было решено попытаться продолжать стимуляцию малыми дозами ГТ после пункции ооцитов (малые дозы дают равномерный рост большего числа фолликулов, тогда как большие дозы – резкий рост всего нескольких фолликулов). Это приносит свои результаты и позволяет в одном цикле получать ооциты два раза. Эмбрионы замораживают и переносят в последующих циклах [18–20].

Следует отметить, что ЭКО в естественном цикле отличается низкая ЧНБ даже у пациенток молодого возраста с вполне нормальным овариальным резервом, поскольку до трети фолликулов могут не содержать полноценную яйцеклетку. Кроме того, для ооцитов, полученных в естественных циклах, характерна относительно невысокая частота оплодотворения (не более 70%), а у полученных из таких ооцитов эмбрионов отмечается невысокая частота дробления (не более 50%) и имплантации (не более 15%) [4, 17, 21]. Все это приводит к тому, что результативность таких циклов по показателю ЧНБ колеблется на уровне 3–10%. Рекомендация, касающаяся целесообразности применения методики ЭКО в естественном цикле у женщин старшего репродуктивного возраста, имеет такую же аргументацию, как и «мягкие» протоколы – экономия на препаратах гонадотропных гормонов.

При использовании ИВМ получают ооциты при пункцировании фолликулов диаметром 10–12 мм. Затем обеспечивают их созревание в специальных средах с последующим их оплодотворением (с использованием методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ICSI)), и в дальнейшем выполняют перенос полученных эмбрионов [22, 23].

Однако четкой доказательной базы эффективности описанных выше протоколов пока нет. Есть, как это представлено выше, отдельные обнадеживающие исследования зарубежных и отечественных специалистов.

Рисунок 6. Возраст пациенток

Кроме различных вариантов протоколов ЭКО были разработаны методики синхронизации яичникового ответа, которые применяются до начала протоколов. Ряд авторов для увеличения количества получаемых при КОГ яйцеклеток рекомендуют до начала протокола ЭКО проводить андрогенный прайминг при подтвержденной гипоандрогении (уровень общего тестостерона – менее 1 нмоль/л). С точки зрения механизма старения яичников, назначение андрогенов при возрастном снижении овариального резерва оправданно. Наиболее хорошие результаты получены при использовании тестостерона в виде геля по 12,5–25 мг в течение 15–20 дней до вступления в программу или с 21-го дня предыдущего цикла до момента назначения ГТ. Механизм положительного эффекта андрогенного прайминга у таких пациенток авторы связывают со способностью андрогенов активизировать ранний рекрутинг фолликулов в созревающую когорту, увеличить экспрессию рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы малых антральных фолликулов и поддерживать адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов на всех гормонально зависимых этапах фолликулогенеза [24, 25].

Были предложены и другие методики улучшения прогнозируемого «бедного» ответа [11]. Методика *эстрогенного прайминга* (эстрогены в лютеиновую фазу предыдущего цикла) исходит из того, что когорта фолликулов, которая вступает в активный фолликулогенез в следующем менструальном цикле, формируется в середине лютеиновой фазы предыдущего. Назначение эстрогенов в этот период может пролонгировать стимулирующий эффект ФСГ в лютеиновой фазе цикла, а также увеличивать уровень продукции эстрогенов растущими фолликулами, обеспечивая их более быстрый рост.

Сообщений о возможном влиянии *гормонов роста (СТГ)* на функцию яичников чрезвычайно мало. Существуют лишь единичные публикации [26].

Смысл назначения *оральных контрацептивов* в монофазном режиме заключается во временном торможении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, после чего в последующем цикле вероятен так называемый ребаунд-эффект, т. е. активация деятельности этой

системы. Представленная методика зачастую оказывается эффективной у пациенток молодого возраста, у которых наблюдаются олигоменорея и ановуляция на фоне достаточной или высокой концентрации эстрогенов. В то же время назначение оральных контрацептивов женщинам со сниженными показателями овариального резерва и сопутствующей гипоэстрогенией вряд ли является перспективным методом надежного предупреждения «бедного» ответа [27].

Назначение гормонов в циклическом режиме (*заместительная гормонотерапия*) – эстрогены в возрастающей дозе в фолликулярную фазу, препараты прогестерона совместно с эстрогенами в лютеиновую фазу – имитирует физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла. Возможно, это полезно для обеспечения трансформации эндометрия, но вряд ли может положительно сказаться на последующем ответе яичников на стимуляцию их функции.

Гестагены как предварительное лечение, скорее всего, не имеют отношения к последующей способности яичников отвечать на стимуляцию препаратами ГТ. Показаниями для назначения этих препаратов являются наличие фолликулярных кист в яичниках, необходимость фиксации менструальноподобной реакции и обеспечение адекватной трансформации эндометрия.

Неспецифические средства – *биологические добавки (БАД)*, фитоэстрогены, гомеопатические препараты в настоящее время довольно широко используют не только врачи, но и пациенты, занимающиеся самолечением. При «бедном» ответе яичников и/или многочисленных неудачных попытках ЭКО – это «средства отчаяния».

Приходится признать, что на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых в качестве стимуляторов яичникового ответа до протокола ЭКО [4].

Следует заметить, что у пациенток группы 4 при проведении ЭКО нередко возникают «форс-мажорные» обстоятельства: не получают яйцеклетки либо полученные яйцеклетки и выращенные из них эмбрионы обладают плохим качеством, что приводит к отмене ПЭ и в конечном итоге к отрицательному результату. Социальная значимость программ ЭКО, проводимых при государственной поддержке и, в частности, за счет средств ФОМС, требует в таких ситуациях нестандартных решений [28]. Одним из таких решений, на наш взгляд, могут быть так называемые **комплексные программы**.

Проведение **комплексных программ** предусматривает наряду с базовой программой ЭКО за счет средств ФОМС использование ДО (за счет личных средств пациентки). При этом на этапе ПЭ всегда переносится не менее 2 эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки (обычно низкого качества), другой – полученный путем оплодотворения спермой мужа ДО (обычно хорошего качества). При отсутствии эмбрионов, полученных от

Таблица 3. Количество и качество яйцеклеток

Группы	Общее количество ооцитов	p < 0,05	Количество зрелых ооцитов	p < 0,05
1-я	3,7 ± 1,1	p < 0,05	2,7 ± 1,8	p < 0,05
2-я	4,7 ± 2,2	p < 0,05	4,1 ± 1,2	p < 0,05
2а	7,7 ± 3,4	p < 0,05	5,7 ± 2,4	p < 0,05

оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки, осуществляется перенос 2 эмбрионов из ДО. В ряде случаев эмбрионы из ДО могут заменяться ДЭ.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОГРАММ

Приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; **п. 22а:** ограничением для применения базовой программы ЭКО является снижение овариального резерва (по данным УЗИ и уровня АМГ в крови); **п. 22б:** при недостаточном ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводил к наступлению беременности, показано использование донорских эмбрионов и/или криоконсервированных половых клеток и эмбрионов.

Информационно-методическое письмо МЗ РФ и ФОМС от 22.03.2016 г.:

Оплата медицинских услуг при проведении процедуры ЭКО в рамках базовой программы ОМС, не предусмотренных стандартом медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ (использование донорских ооцитов, донорской спермы, донорских эмбрионов, сурrogатное материнство, хранение своих криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов) производится дополнительно за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством РФ.

Приказ МЗ РФ № 556 от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии

с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», где обозначены процедуры и лекарственные препараты базовой программы ЭКО, оплачиваемые из средств ФОМС.

Программы проводятся при информированном согласии супружеской пары.

У пациенток с ожидаемым «бедным» ответом в поздней стадии репродуктивного периода, особенно после 42 лет, оптимальным следует считать проведение программ с ДО. В качестве компромисса возможно проведение комплексной программы.

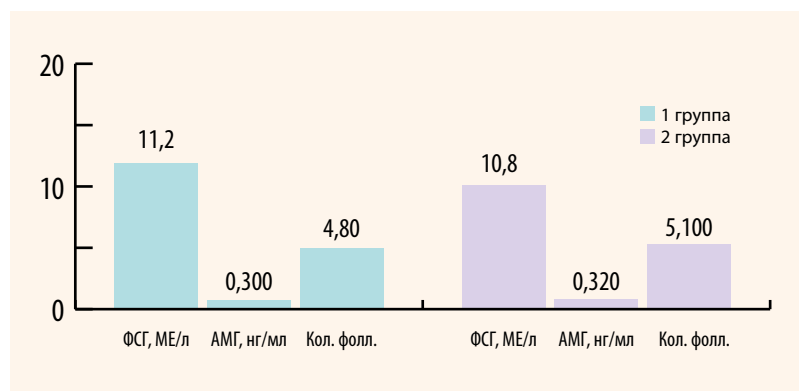
Для оценки возможностей комплексных программ в улучшении исходов ЭКО у пациенток старшей возрастной группы на базе отделения ВРТ МОПЦ было проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование.

Цель исследования: дать сравнительную характеристику эффективности базовых программ ЭКО и ПЭ, проведенных в условиях государственной поддержки за счет средств ТФ ОМС, и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ТФ ОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» и сниженного ответа яичников на КОГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы исходы программ, выполненных за счет средств ФОМС на базе отделения ВРТ МОПЦ в 2015 и 2016 гг. у пациенток старшего репродуктивного возраста с прогнозом «бедного» и сниженного ответа, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 69 пациенток, которым была проведена базовая программа ЭКО и ПЭ в 2015 г., во 2-ю группу вошло 60 пациенток с проведенной как базовой, так и комплексной программой ЭКО и ПЭ в 2016 г. Во 2-й группе была выделена 2а подгруппа – 26 пациенток из 60, которым была проведена только комплексная программа ЭКО и ПЭ. Все супружеские пары были обследованы по единому стандарту (приказ № 107н МЗ РФ от 30.08.2012 г.), а в период проведения программы – согласно приказу МЗ РФ № 556 от 30.10.2012 г.

Отбор пациентов для программ ВРТ за счет средств ТФ ОМС проводился по критериям, рекомендованным и изложенным

Рисунок 7. Овариальный резерв

в информационно-методическом письме МЗ РФ и Федерального фонда ОМС № 15-4/10/2-1777 и № 1359/30-4 от 18.03.2014 г. «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО в 2014 году», а также в соответствии с приказом МЗ РФ № 916н от 10.12.2013 г. «О перечне видов высокотехнологической помощи». Критериями отбора пациенток для ведения комплексных программ с параллельным использованием ДО являлось снижение овариального резерва, определяемое Болонскими критериями ESHRE.

Стимуляция суперовуляции проводилась по длинному протоколу с мини-дозами аГн-РГ (Диферелин дейли-форма по 0,1 мг, вводили 0,05–0,025 мг). Выбор препарата определялся его безопасностью, эффективностью и простыми условиями хранения. Стимуляция яичников осуществлялась рФСГ человека фоллитропин-альфа. Выбор препарата определялся его качеством, эффективностью и разнообразием удобных форм и доз введения (флаконы по 75 МЕ, шприц-ручки по 300 МЕ с уменьшающейся минимальной дозировкой и шагом введения препарата 12,5 МЕ). Наряду с рФСГ применялись мочевые ГТ с целью оптимизации дозревания фолликулов (менотропины). Суточная доза ГТ не превышала 300 МЕ. В качестве триггера овуляции использовался рХГЧ – хориогонадотропин-альфа 250 мкг. Поддержка лютеиновой фазы проводилась микронизированным прогестероном. Подготовка эндометрия в программах по показаниям осуществлялась трансдермальными формами эстрогенов (эстрадиол). Критериями назначения препаратов эстрогенов являлись толщина эндометрия при УЗИ и гормональный профиль. Выбор препарата определялся удобством введения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По основным показателям овариального резерва, среднему возрасту, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Средний возраст пациенток 1-й группы составил 39,8 года, 2-й группы – 40,1 года (рис. 6). Показатели овариального резерва в 1-й группе составили: уровень ФСГ – 11,2 МЕ/л, АМГ – 0,3 нг/мл, количество антральных фолликулов, определяемых по УЗИ, – 4,8. Во 2-й группе уровень ФСГ составил 10,8 МЕ/л, АМГ – 0,32 нг/мл, количество антральных фолликулов – 5,1 (рис. 7).

У пациенток 1-й и 2-й групп в 42% случаев женское бесплодие сочеталось с мужским фактором – астенотератозооспермией в различных сочетаниях, умеренной степени выраженности.

Культивирование эмбрионов проводилось до 5 сут, оценка их качества проводилась по шкале Гарднера.

Количество полученных ооцитов (из них зрелых на одну пациентку) составило ($p < 0,05$): в 1-й группе – $3,7 \pm 1,1 / 2,7 \pm 1,8$, во 2-й группе – $4,7 \pm 2,2 / 4,1 \pm 1,2$, в 2а группе – $7,7 \pm 3,4 / 5,7 \pm 2,4$ (табл. 3).

Количество полученных эмбрионов на одну пациентку (из них эмбрионов высшего качества) ($p < 0,05$): в 1-й группе – $2,1 \pm 1,1 / 1,1 \pm 0,4$, во 2-й группе – $2,9 \pm 1,4 / 1,8 \pm 0,8$; в 2а группе – $4,4 \pm 1,8 / 2,7 \pm 1,2$ (табл. 4). У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сут культивирования.

При проведении комплексных программ осуществлялся перенос двух эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа (среднего или низкого качества), второй – донорский, полученный путем оплодотворения ДО спермой мужа (высокого качества). В программах с использованием ДЭ переносились эмбрионы высокого качества. При отсутствии собственных эмбрионов проводился перенос двух ДЭ либо эмбрионов, полученных путем оплодотворения ДО спермой мужа. Эффективность программы ЭКО (ЧНБ) составила: в 1-й группе – 11,6% на цикл ЭКО; во 2-й группе – 21,6% на цикл (13), в 2а группе – 38,4% на цикл [10] (рис. 8).

ВЫВОДЫ

Проведено сравнение эффективности базовых программ ЭКО и ПЭ, проведенных в условиях государственной поддержки за счет средств ФОМС, и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ФОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» ответа. В целом за отчетный период результативность программ, выполненных в 2015 г., составила 11,6%, в 2016 г. – 21,6%, т. е. увеличилась на 10%. Причем

Рисунок 8. Результативность программ



Таблица 4. Характеристика полученных эмбрионов

Группы	Количество эмбрионов	$p < 0,05$	Эмбрионов высшего качества	$p < 0,05$
1-я	$2,1 \pm 1,1$	$p < 0,05$	$1,1 \pm 0,4$	$p < 0,05$
2-я	$2,9 \pm 1,4$	$p < 0,05$	$1,8 \pm 0,8$	$p < 0,05$
2а	$4,4 \pm 1,8$	$p < 0,05$	$2,7 \pm 1,2$	$p < 0,05$

результативность только комплексных программ сопоставима с результативностью программ у пациенток до 35 лет и равна 38,4%. Это говорит о том, что возраст – важный фактор эффективности программ ЭКО и ПЭ, определяющий количество полученных при КОГ ооцитов, качество переносимых эмбрионов, частоту наступления индуцированной беременности. Применение комплексных программ ЭКО и ПЭ при государственной поддержке у пациенток старше 38 лет значительно улучшает их результативность, а также позволяет пациент-

кам попытаться использовать полностью свой овариальный резерв, что является для них психологически комфортным. В ряде случаев ДЭ и эмбрионы, полученные путем оплодотворения ДО спермой мужа, способствуют имплантации собственных эмбрионов невысокого качества. Полученные данные требуют дальнейшего исследования и анализа.

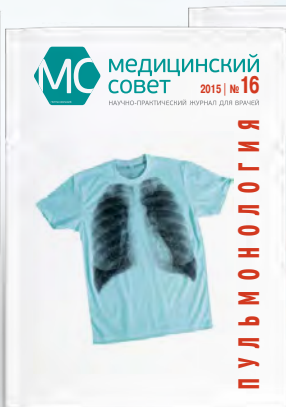
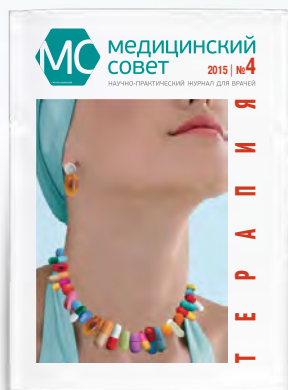


Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. *Акуш. и жен. бол.*, 2009, 2: 65-69./ Boyarsky KYu. Factors determining the ovarian reserve. *Akush. and Zhen. Bol.*, 2009, 2: 65-69.
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ, 2014: 7-22. / Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age. M.: MEDpress-inform, 2014: 7-22.
- РАРЧ. Регистр ВРТ, отчет за 2014 год. / Russian Association of Human Reproduction. Assisted Reproductive Technology Register, 2014 Report.
- Назаренко Т.А., Краснополская К.В. «Бедный ответ». М.: МЕДпресс-информ, 2012. 80 с. / Nazarenko TA, Krasnopol'skaya KV. Poor response. M.: MEDPRESS-INFORM, 2012. 80 с.
- Кузьмичев Л.Н., Штыря Ю.А. Экстракорпоральное оплодотворение. Только факты. М.: ООО «МК», 2012. 128 с. /Kuzmichev LN, Shtrya YuA. In vitro fertilization. Only facts. M.: ООО МК, 2012. 128 с.
- Сагамонова К.Ю. и др. Снижение или отсутствие овариального резерва? Где грань? Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 24. /Sagamonova KYu et al. Decrease or absence of an ovarian reserve? Where is the boundary line? Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. p. 24.
- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В. и другие. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет*, 2015, 9: 46-54. /Rudakova EB, Zamakhovskaya LYu., Strizhova TV et al. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial problem of clinical reproductology. *Meditinsky Sovet*, 2015, 9: 46-54.
- ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1616-1624. doi: 0.1093/humrep/der092. First published online: April 19, 2011.
- Ferraretti AP et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*, 2011, 26.
- Бурдули А.Г., Алиева К.У. Прогнозирование гипоовариального ответа при проведении ВРТ. Материалы XXVI Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 7-10 сентября 2016 г., Москва. С. 118-119. /Burduli AG, Aliyeva KU. Predicting hypo-ovarian response in ART. Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 7-10, 2016, Moscow. P. 118-119.
- Коган И.Ю., Гагаян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. /Kogan IYu, Gagayan AM, Lesik EA. Ovarian stimulation protocols during the IVF cycles: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2017.
- Ata B et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24: 614-620.
- Краснополская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 376 с. /Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of the infertility treatment in marriage. Diagnosis and therapeutic programs using methods for restoring natural fertility and assisted reproductive technologies: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 376 p.
- Краснополская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Иващенко В.Н. Влияние перговериса и монотерапии с высокой стартовой дозой ФСГ (>300 МЕ) на эффективность ЭКО у пациенток. *Проблемы репродукции*, 2013, 3: 32-37. /Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Beketova AN, Ivakhnenko VN. Effect of pergoveris and monotherapy with a high starting dose of FSH (> 300 IU) on the effectiveness of IVF in patients. *Problemy Reproduktsii*, 2013, 3: 32-37.
- Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. *Проблемы репродукции*, 2012, 2: 77-82. /Podzolkova NM, Koloda YuA. Overcoming the «poor» response in ART programs: new therapeutic options. *Problemy Reproduktsii*, 2012, 2: 77-82.
- Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reproductive biomedicine online*, 2007, 15(2): 134-148.
- Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Медпресс-информ, 2015. / Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. 5th Ed., added and revised. M.: Medpress-inform, 2015.
- Дмитриева Н.В. и соавт. Опыт применения двойной стимуляции суперовуляции (duostim) у женщин с «бедным» овариальным ответом. Материалы XXVII Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 6-9 сентября 2017 г., С-Петербург. С. 116-117. /Dmitrieva NV, et al. Experience of double stimulation of superovulation (duostim) in women with a «poor» ovarian response. Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 6 - 9, 2017, St. Petersburg. P. 116-117.
- Никитин С.В. и др. Опыт двойной стимуляции овуляции vs стимуляции овуляции в протоколах с анТН-РГ в циклах ЭКО/ИКСИ у пациенток со сниженным овариальным резервом. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 20. /Nikitin S.V. The experience of double ovulation stimulation vs ovulation stimulation in the anTn-RG protocols in IVF/ICSI cycles in patients with reduced ovarian reserve. Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. C. 20.
- Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Trabucco E, Venturella R, Vajta G and Rienzi L. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and sterility*, 2016, 105(6): 1488-1495.
- Аншина М.Б. ЭКО в естественных циклах (клиническая лекция). *Проблемы репродукции*, 2008, 14(3): 48-52. /Anshina MB. IVF in natural cycles (clinical lecture). *Problemy Reproduktsii*, 2008, 14 (3): 48-52.
- Здановский В.М. и др. Первые результаты применения ИВМ в России. *Проблемы репродукции*, 2006, 12: 17-20. /Zdanovsky VM. The first results of IVM in Russia. *Problemy Reproduktsii*, 2006, 12: 17-20.
- Смирнова А.А. и др. ИВМ у пациенток с высоким риском развития СГЯ. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г. Сочи. С. 221. /Smirnova AA et al. IVM in patients with a high risk of developing Ovarian HyperStimulation Syndrome. Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. P. 221.
- Крстич Е.В., Краснополская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*, 2010, 2: 48-53. /Krstich EV, Krasnopol'skaya KV, Kabanova DI. New approaches to increasing the effectiveness of IVF in women of older reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2010, 2: 48-53.
- González-Comadran M et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 2012, 25(5): 450-459.
- Kolibanakis EM et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 2009, 15(6): 613-622.
- Kolibanakis EM, Papanikolaou EG, Camus M et al. Oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRG antagonist and recombinant FSH for IVF. *Hum Reprod*, 2006, 21: 352-357.
- Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Замаховская Л.Ю., Трубникова О.Б. ВРТ в рамках государственных программ. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 201-2. /Rudakova EB, Strizhova TV, Zamakhovskaya LYu, Trubnikova OB. ART in the framework of state programs. Materials of the 25th International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. Pp. 201-2.

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**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

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

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.)	



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



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАНИЗКИХ ДОЗ ДРОСПИРЕНОНА

И 17 β -ЭСТРАДИОЛА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ. МЕТААНАЛИЗ

Вазомоторные симптомы, в т. ч. приливы (П), являются наиболее распространенными симптомами менопаузы, требующими коррекции гормональной терапией эстрогенами и/или с прогестагенами. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии. 17 β -эстрадиол (Е2) в комбинации с Дроспиреноном (ДРСП) используется в качестве гормональной терапии (ГТ) для облегчения симптомов в постменопаузе и профилактики остеопороза.

Целью данного обзора является метаанализ исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности низких доз Е2 и ДРСП для лечения вазомоторных симптомов климактерического синдрома, а также оценки состояния эндометрия у женщин в постменопаузе. В обзоре представлены данные крупнейших рандомизированных контролируемых исследований, в которых была проведена оценка влияния минимально эффективной дозы комбинации Е2/ДРСП на безопасность эндометрия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от различных факторов. Первое рандомизированное исследование показало, что для лечения П у женщин в постменопаузе комбинация ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг является минимально эффективной дозой. Эффективность низких доз ДРСП/Е2 коррелировала с экспозицией Е2 и ДРСП в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияло на эффективность лечения.

Оценка рисков гиперплазии эндометрия и особенностей кровотечения на фоне приема ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг в течение 12 мес. не выявила гиперплазии или атипии эндометрия, что подтвердило профиль безопасности комбинации ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг. Таким образом, минимально эффективной дозой для купирования П, не оказывающей при этом значительного влияния на состояние эндометрия, является ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг. ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг купирует вазомоторные проявления климактерического синдрома, также способствует снижению частоты и выраженности симптомов генитоуринного синдрома, что, следовательно, повышает качество жизни пациенток.

Ключевые слова: менопауза, дроспиренон, 17 β -эстрадиол, приливы, фармакокинетика, фармакодинамика, гиперплазия эндометрия.

MO.R. GRIGORYAN, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia

EFFICACY AND SAFETY OF ULTRALOW DOSES OF DROSPIRENONE AND 17 β -ESTRADIOL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN META-ANALYSIS

Vasomotor symptoms, including hot flashes (HF), are the most common symptoms of the menopause, which require the hormone replacement therapy with estrogens and/or progestogens. Recent international clinical guidelines recognize the need to use the lowest effective doses of hormone therapy. Drospirenone (DRSP) in combination with 17 β -Estradiol (E) is used as hormone therapy (HT) to relieve the postmenopausal symptoms and prevent osteoporosis. The objective of this review is to perform a meta-analysis of the studies evaluating the efficacy and safety of low-dose E2 and DRSP for the treatment of vasomotor symptoms of menopausal syndrome, as well as assessing the state of the endometrium in postmenopausal women. The review presents data from the largest randomized controlled trials that evaluated the lowest effective dose of the E2/DRSP combination, the safety of this dose for endometrium, identified features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics, depending on various factors. The first randomized trial showed that 0.25 mg/E2 DRSP 0.5 mg combination is the lowest effective dose for the relief of HF in postmenopausal women. The efficacy of low doses of DRSP/E2 correlated with E2 and DRSP exposure in serum, while smoking adversely affected the effectiveness of treatment. Evaluation of the risk of endometrial hyperplasia and bleeding peculiarities on the background of DRSP reception 0.25 mg/E2 0.5 mg for 12 months did not reveal hyperplasia or atypia of the endometrium, which confirmed the safety profile of the DRSP 0.25 mg/E2 0.5 mg combination. Thus, 0.25 mg/E2 0.5 mg DRPP is the lowest effective dose for relieving HF, which does not significantly affect the endometrial state. DRSP 0.25 mg/E2 0.5 mg reverses vasomotor manifestations of menopausal syndrome, reduces the frequency and severity of genitourinary syndrome symptoms, which, in turn, improves the patients' quality of life.

Keywords: menopause, drospirenone, 17 β -estradiol, hot flashes, pharmacokinetics, pharmacodynamics, endometrial hyperplasia.

Вазомоторные симптомы, в т. ч. приливы (П), являются наиболее распространенными симптомами менопаузы [1], оказывающими существенное негативное влияние на качество жизни женщин. Примерно одна треть женщин с вазомоторными проявлениями климактерического синдрома требуют медицинского вмешательства и, как правило, лечения с помощью менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащей только эстрогены или эстрогены в сочетании с прогестагенами [2]. Последние международные клинические рекомендации признают необходимость использования самых низких эффективных доз гормональной терапии в соответствии с целями лечения для каждой женщины [3–5]. Российское общество эндокринологов в 2010 г. провело анализ существующих данных с целью оценки баланса пользы/риска МГТ для женщин в постменопаузе. Согласно проведенному анализу, был сделан вывод: минимально эффективная доза эстрогена, применяемая в постменопаузе, оказывает симптоматическое лечение и поддерживает минеральную плотность костной ткани. Кроме того, стандартные или низкие дозы гормональных препаратов, применяемые у здоровых женщин в постменопаузе, значительно не увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии.

Общеизвестно, что дроспиренон (ДРСП) в комбинации с 17 β -эстрадиолом (Е2) используется в качестве МГТ для облегчения симптомов в постменопаузе и для профилактики остеопороза [6–8]. Фармакологический профиль ДРСП сходен с таковым эндогенного прогестерона, кроме того, он обладает антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами, что делает его лидером в программах антивозрастной терапии [9].

Метаболизм экзогенного Е2, назначаемого женщинам с симптомами климактерического синдрома, зависит от множества факторов, в т. ч. от массы тела, диеты, факторов окружающей среды, а также приема других лекарственных препаратов [10]. Так, курение оказывает различное действие, в т. ч. снижение синтеза Е2 и его сыровоточного уровня путем повышения печеночного клиренса, что снижает эффективность пероральной МГТ для лечения П и генитоуринарного синдрома.

В 2007–2008 гг. в США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование самых низких эффективных доз ДРСП/Е2 для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Целью его стало выявление наименьшей эффективной дозы ДРСП/Е2, способствующей их нивелированию [11].

В исследование были включены женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых развилась спонтанная аменорея в течение ≥ 12 мес. либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови > 40 ММЕ/мл в течение ≥ 6 мес., либо пациентки после двусторонней овариэктомии с/без гистерэктомии в течение 6 нед. и ранее после оперативного лечения. Женщины испытывали 7–8 П в день от умеренной до тяжелой степени или 50–60 П в неделю от умеренной до тяжелой степени проявлений климактери-

ческого синдрома, по крайней мере в течение 7 дней подряд за время исследования. Результаты маммографии, данные трансвагинального УЗИ (ТВУ) у женщин с сохраненной маткой и биопсии эндометрия соответствовали референсным значениям.

Критерии исключения: использование любых гормональных препаратов (прогестагенов, эстрогенов или их комбинаций в любых формах, стероидных гормонов), антикоагулянтов, антибиотиков, противосудорожных препаратов и СYP3A4-ингибиторов и индукторов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина (СИОЗС(Н)) или ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) ралоксифена или тамоксифена в течение последних 8–24 нед.

735 женщин были распределены на группы в зависимости от получаемого препарата в соотношении 1:1:1:1 – ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / Е2 0,5 мг, Е2 0,3 мг или плацебо. Женщинам было предложено ежедневно записывать в дневниках самоконтроля, каковы частота и тяжесть П в течение всего периода наблюдения. Проводилась оценка первичных показателей: ежедневная динамика частоты П от исходного уровня до текущего показателя до 4-й и 12-й нед., а также средний недельный показатель частоты приливов до 4-й и 12-й нед. наблюдения. Степень тяжести варьировала в пределах: 0 (нет симптомов), 1 (легкие симптомы; ощущение тепла без пота), 2 (умеренные симптомы; ощущение тепла с потом, возможно продолжить текущую деятельность), 3 (тяжелые симптомы; ощущение тепла с потоотделением, вызывающее прекращение текущей деятельности), в соответствии с рекомендациями по приему гормональной терапии [12]. Также осуществлялся мониторинг вторичных показателей: изменение вагинального pH и индекса созревания влажалищного отделяемого; соотношение участников с вульвовагинальной атрофией и урогенитальными симптомами, оценка параметров качества жизни в соответствии с опросником женского здоровья (WHQ – Women's Health Questionnaire) и CGI (Clinical Global Impression Scale).

Средняя ежедневная степень тяжести П рассчитывалась по формуле: $[(2 \times \text{количество умеренных П}) + (3 \times \text{количество тяжелых П})] / (\text{общее число П})$. Средний недельный показатель частоты П рассчитывался путем вычисления средней величины ежедневной тяжести П.

Помимо расчетных показателей проводились клинико-лабораторное обследование (общеклинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи), оценка толщины эндометрия (УЗИ), иммуногистохимия (биопсия эндометрия), физикальный осмотр, тест по Папаниколау, выявление побочных эффектов лечения, оценка степени кровопотери (у женщин с сохраненной маткой).

Средний возраст испытуемых составил 53,5 года. Время, прошедшее от момента последней менструации, составило в среднем 9,36 года. Пациентки с гистерэктомией составили 54,4%, пациентки с овариэктомией – 34,4% (из них 77,1% – с двусторонним удалением

яичников). Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (20% участников), а также дислипидемия (13,5%). Частота встречаемости этих состояний была сопоставима во всех группах.

Полностью завершили исследование (12 нед.) только 635 участниц (86,4%). Оставшиеся 100 человек (13,6%) или никогда не принимали назначенный препарат, или преждевременно прекратили его прием, что было связано с отказом от участия, неблагоприятными эффектами (НЭ); в некоторых случаях был потерян контакт с пациенткой.

Средняя недельная частота П у пациенток всех 4 групп была сопоставима и варьировала в пределах от 73,25 (группа E2 0,3 мг) до 74,64 (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг). Средняя ежедневная степень тяжести П была схожа между группами: 2,52 (группа плацебо) – 2,58 (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг). В группах пациенток, получающих препараты, было зарегистрировано более значимое снижение средней недельной частоты и средней ежедневной степени тяжести П по сравнению с группой плацебо на 4-й и 12-й нед. исследования.

Частота и тяжесть П значительно отличались в группе ДРСП по сравнению с таковыми в группе плацебо. Средние показатели частоты и тяжести П на 12-й нед. исследования значительно отличались в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг по сравнению с группой ДРСП 0,25 мг /

E2 0,5 мг, при этом в группе E2 0,3 мг они были намного меньше.

Снижение вагинального pH в конце исследования было более выражено во всех группах лечения по сравнению с таковым в группе плацебо: 0,63 (0,94), 0,63 (0,87), 0,66 (0,97) и 0,06 (0,7) для групп ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно ($p < 0,0001$).

Снижение процента парабазальных клеток и увеличение клеток поверхностного эпителия, подсчитанного с помощью индекса созревания влагалищного отделяемого, были выражены намного значительней во всех группах лечения по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,0028$). Только несколько женщин предъявляли жалобы на симптомы генитоуринарного синдрома или вульвовагинальной атрофии помимо жалоб на П (статистический анализ данной группы не проводился).

Всего 409 пациенток (56,3%) сообщили хотя бы об одном НЭ лечения в течение исследования (табл. 1), из них 55,2% – в группе ДРСП 0,25 мг/E2 0,5 мг, 61,9% – в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, 52,2% – в группе E2 0,3 мг и 56,1% в группе плацебо. НЭ, расцененные как побочные эффекты препарата, были выявлены у 24,2% участниц ($n = 176$), из них 23,5% в группе ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, 28,7% – в группе ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, 22,5% – в группе E2 0,3 мг и 22,2% в группе плацебо. Был зарегистрирован 1 случай сальпингита у пациентки,

Таблица 1. Количество пациенток ($\geq 1\%$), у которых были зарегистрированы НЭ на фоне лечения, n (%)

Симптомы	Группа ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг ($n = 183$)	Группа ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг ($n = 181$)	Группа E2 0,3 мг ($n = 182$)	Группа плацебо ($n = 180$)	Всего ($n = 726$)
Головная боль	6 (3,3)	2 (1,1)	7 (3,8)	5 (2,8)	20 (2,8)
Нагрубание молочных желез	5 (2,7)	12 (6,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	18 (2,6)
Гиперплазия эндометрия	3 (1,6)	3 (1,7)	5 (2,7)	5 (2,8)	16 (2,2)
Повышение уровня ЛПНП	5 (2,7)	2 (1,1)	3 (1,6)	5 (2,8)	15 (2,1)
Тошнота	3 (1,6)	1 (0,6)	4 (2,2)	2 (1,1)	10 (1,4)
Боли в животе	5 (2,7)	1 (0,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	9 (1,2)
Повышение уровня С-реактивного белка	4 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	9 (1,2)
Повышение уровня холестерина	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	8 (1,1)
Артериальная гипертензия	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (2,2)	3 (1,7)	8 (1,1)
Увеличение массы тела	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	8 (1,1)
Вздутие живота	0 (0,0)	4 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,6)	7 (1,0)
Повышение уровня триглицеридов	1 (0,5)	4 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,1)	7 (1,0)
Повышение уровня γ -глутамилтрансферазы	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	7 (1,0)
Эмоциональная лабильность	2 (1,1)	4 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	7 (1,0)

получавшей ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, у 3 пациенток из группы E2 0,3 мг были выявлены рак ротоглотки, рак легкого и ретенционная киста яичника с полипом эндометрия.

21 пациентка (2,9%) прекратила участие в исследовании преждевременно из-за НЭ, в т. ч. 4 (2,2%), 7 (3,9%), 6 (3,3%), а также 4 (2,2%) участницы из групп ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Головная боль ($n = 4$), боль в животе ($n = 3$) и артериальная гипертензия ($n = 3$) были наиболее частыми НЭ, ведущими к преждевременному прекращению исследования.

Из 332 женщин с интактной маткой 85 (25,6%) имели эпизод кровотечения / кровянистых выделений во время лечения, в т. ч. 26 (29,2%), 31 (37,8%), 17 (20,5%) и 11 (14,1%) соответственно в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо. Биопсия эндометрия была выполнена на 12-й нед. у 329 из 332 женщин с интактной маткой (99,1%) во время скрининга и у 285 из 311 женщин (91,6%) на 12-й нед., в т. ч. у 70 (90,9%), 79 (92,9%), 68 (88,3%) и 68 (94,4%) женщин в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Статистически значимое увеличение толщины эндометрия (от 3,35 до 4,18 мм) между показателями в начале исследования и на 12-й нед. по сравнению с таковым в группе плацебо наблюдалось только в группе E2 0,3 мг ($p = 0,035$). Среди 285 обследованных пациенток случаев аномальных показателей биопсии эндометрия (гиперплазия эндометрия или рак) на 12-й нед. наблюдения зарегистрировано не было. Тест по Папаниколау отличался от нормальных показателей только у 1 пациентки (0,5%) при скрининге (низкодифференцированный плоскоклеточный эпителий или атипичные клетки) и у 24 участниц (3,5%) на 12-й нед., в т. ч. у 8 (4,6%), 2 (1,2%), 6 (3,5%) и 8 (4,8%) женщин в группах ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, E2 0,3 мг и плацебо соответственно. Ни одного случая рака шейки матки зарегистрировано не было.

Таким образом, выявленная комбинация ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг является самой низкой эффективной дозой для лечения вазомоторных симптомов. Снижение pH влагалища и увеличение индекса созревания влагалищного отделяемого во всех группах женщин, получавших лечение, по сравнению с плацебо доказало благоприятный эффект при лечении симптомов вульвовагинальной атрофии, повышая комплаентность у пациенток старшей возрастной группы.

Вторым немаловажным аспектом данного исследования было изучение фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ДРСП и E2, а также влияния таких факторов, как масса тела, ИМТ и курение. Также продемонстрирована взаимосвязь между воздействием E2 и ДРСП и эффективностью, измеренной на основании уменьшения числа П.

В протокол ФК/ФД E2 были включены данные 1516 сывороточных концентраций 383 участниц. Из них 257 получали E2 0,5 мг/сут, 126 – E2 0,3 мг/сут. Хотя бы один показатель уровня E2 должен был быть выше минимально определяемого, в то время как концентрация

базального уровня E2 должна была быть ниже 20 нг/л. Исходная концентрация E2 20 нг/л или выше не бралась для анализа, т. к. рассматривалась как атипичная для постменопаузы (ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг, $n = 10$; ДРСП 0,5 мг / E2 0,5 мг, $n = 12$; E2 0,3 мг, $n = 15$; плацебо, $n = 12$).

В протокол ФК/ФД для ДРСП включили 736 сывороточных концентраций 251 женщины: 127 участниц получили ДРСП 0,25 мг/сут и 124 – ДРСП 0,5 мг/сут. В данный набор были включены все женщины, у которых по крайней мере одна концентрация ДРСП превышала минимально определяемую.

Для оценки ФК профиля женщин было получено одно измерение концентрации E2 до первого приема препарата в день 0 и на 4-й, 8-й и 12-й нед. (E2 и ДРСП).

Равновесные концентрации E2 были описаны с помощью однокамерной модели с элиминацией первого порядка и абсорбцией нулевого порядка, показавшей, что элиминация E2 зависит от концентрации, в то время как абсорбция не зависит от таковой. Начальная концентрация E2 увеличивалась с повышением ИМТ ($p < 0,001$), что подтверждается данными других исследователей [13]. Клиренс (CL/F) E2 в равновесном состоянии составил 39%, при этом таковой был значительно выше у курильщиков, чем у некурящих (1,559 против 1,120 л/ч; $p < 0,001$). Влияние курения на CL/F E2 можно объяснить сложным комплексом метаболических эффектов, среди которых индукция CYP1A1, который участвует в метаболизме E2 [14, 15]. Другие показатели, такие как возраст, рост, масса тела, мышечная масса, площадь поверхности тела, жировая масса тела, раса, доза, сопутствующая терапия и употребление алкоголя, не оказывали значимого влияния в дополнение к ИМТ и курению на концентрацию E2.

ФК ДРСП описывается линейной открытой двухкамерной моделью с элиминацией первого порядка из центральной камеры и замедленным поглощением первого порядка перорально назначаемой дозы. Индивидуальная вариабельность описана для CL/F ДРСП. CL/F линейно растет с увеличением массы тела ($p < 0,001$), но это соотношение не сохранилось, когда были исключены 5% женщин с массой тела ≥ 110 кг. При этом не было найдено других показателей, оказывающих существенное влияние на ФК ДРСП.

Согласно представленным данным, курение снижает эффективность ГТ через E2-независимый механизм, который приводит к более низкому уровню E2 в крови, что дополняет ранее сделанные выводы о влиянии курения на метаболизм E2 [16].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что эффективность низких доз ДРСП/E2 для уменьшения вазомоторных симптомов коррелирует с экспозицией E2 и ДРСП в сыворотке, в то время как курение отрицательно влияет на эффективность лечения.

Второе крупное исследование посвящено оценке рисков гиперплазии эндометрия и особенностям кровотечения на фоне приема ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг в течение 12 мес. Целью работы было охарактеризовать изме-

нения эндометрия и профиль кровотечения во время непрерывной длительной терапии ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг в сравнении с терапией 0,5 мг норэтистерона ацетата (НЭТА) / E2 1,0 мг (препаратом, содержащим двойную дозу E2, в отличие от ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг) [17].

Критерии включения: женщины с интактной маткой в возрасте от 40 до 65 лет, у которых развилась спонтанная аменорея в течение ≥ 12 мес., либо спонтанная аменорея с уровнем ФСГ в крови > 40 мМЕ/мл в течение ≥ 6 мес., либо пациентки после двусторонней овариэктомии без гистерэктомии (6 нед. после операции). Женщины должны были иметь показания для индукции МГТ, подтвержденные исследователями, без признаков гиперплазии эндометрия или рака по данным скрининговой биопсии эндометрия.

Критерии исключения: использование вагинальных гормональных препаратов или эстрадиола в виде назальных спреев в течение 1 нед., трансдермальных форм эстрогенов или эстроген-гестагенных препаратов в течение 4 нед., пероральных эстрогенов и/или прогестагенов или внутриматочной формы прогестагена в течение 8 нед. до предоставления информированного согласия. Прогестагенные имплантаты и инъекционные формы эстрогенов в течение 3 мес., таблетированные эстрогены или инъекционные формы прогестагенов в течение 6 мес. также являлись критериями исключения. Наличие клинически значимого заболевания (в т. ч. противопоказания

к гормональной терапии) или отклонения лабораторных показателей были дополнительными критериями исключения. Был исключен дополнительный прием следующих препаратов: стероидные гормоны, антикоагулянты, противосудорожные препараты, антибиотики, ингибиторы и индукторы CYP3A4, СЭРМ (ралоксифен или тамоксифен), СИОЗС(Н), ИМАО.

Первичным показателем эффективности терапии была доля женщин с гистологическим заключением биопсии эндометрия «гиперплазия или переход типической формы в атипическую» («гиперплазия или атипия») в любое время во время исследования или после 13 циклов лечения, которая оценивалась тремя независимыми патоморфологами. Возможные категории биопсии были основаны на стандартных гистологических критериях [18, 19]. Для распределения по основным категориям биопсии требовалось согласие в оценке по крайней мере двух из трех патоморфологов. Если заключения всех экспертов были различны, то выставлялся окончательный диагноз «гиперплазия или атипия». Если тканей эндометрия было недостаточно для диагностики, тогда заключение выставлялось на основании ТВУ, по данным которого толщина эндометрия < 5 мм указывала на атрофию.

Вторичным показателем эффективности была частота аменореи (определяемая как отсутствие кровотечения или кровянистых выделений) в течение 1–3 и 10–12 мес. лечения, согласно дневникам самоконтроля, заполняемым пациентами. Также оценивалась частота гинуринарных симптомов, симптомов вульвовагинальной атрофии, психоэмоциональных и физических симптомов с помощью опросника женского здоровья (WHQ) [20].

Кроме того, собирались сведения обо всех НЭ на фоне лечения. Всем участницам выполнялись лабораторные тесты: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи. Дополнительно проводили анализ мазка по Папаниколау, физикальный осмотр, оценку жизненно важных функций и профиля кровотечения.

Всего 662 женщины были включены в протокол исследования: 490 – в группу ДРСП 0,25 мг / E2 0,5 мг и 172 – в группу НЭТА 0,5 мг / E2 1,0 мг. Группы не отличались по демографическим и основным клиническим показателям. Средний возраст менопаузы составил 48,9 года, длительность менопаузы – в среднем 5 лет. Овариэктомия была проведена у 4,5% женщин (из них в 0,9% случаев – двусторонняя). Наиболее частыми сопутствующими состояниями были П (16,3%), артериальная гипертензия (14,4%), миома матки (13,2%), гипотиреоз (8,0%) и бессонница (7,0%). 64,6% женщин получали дополнительные препараты в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной и нервной систем.

Таблица 2. Гистологическая картина биопсии эндометрия в конце исследования по группам лечения. Данные приведены как n (%)

Заключение 3 экспертов	ДРСП 0,25 мг / Э 0,5 мг (n = 407, 100%)	НЭТА 0,5 мг / E2 1,0 мг (n = 131, 100%)
Невозможно дать заключение		
Нет ткани	67 (16,5%)	16 (12,2%)
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ ≥ 5 мм)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Нормальный эндометрий		
Атрофия		
Неактивный/атрофичный эндометрий	298 (73,2%)	98 (74,8%)
Недостаточно ткани для оценки (ТВУ ≤ 5 мм)	27 (6,6%)	7 (5,3%)
Секреция		
Циклический тип	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Прогестагенный тип	0 (0,0%)	4 (3,1%)
Менструальный тип	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Пролиферация		
Слабо пролиферирующий	9 (2,2%)	1 (0,8%)
Активно пролиферирующий	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Беспорядочно пролиферирующий	2 (0,5%)	1 (0,8%)
Гиперплазия или атипия	0 (0,0%)	0 (0,0%)

В общей сложности 522 (78,9%) женщины завершили 12-месячный курс исследуемого препарата, в т. ч. 394 (80,4%) в группе ДРСП/Е2 и 128 (74,4%) в группе НЭТА/Е2. Основными причинами преждевременного выбывания из протокола стали НЭ (n = 57 пациентов, 8,6%), отзыв согласия (n = 29; 4,4%) и отклонения от протокола (n = 18; 2,7%). Примечательно, что НЭ способствовали прекращению приема лекарства у 12,2% пациентов в группе НЭТА/Е2 против 7,3% в группе ДРСП/Е2. Кровотечение как основная причина отмены зарегистрировано в 1,0% случаев в группе ДРСП/Е2 и в 2,9% – в группе НЭТА/Е2.

Данные биопсии эндометрия были доступны для оценки у 538 женщин (407 – в группе ДРСП/Е2 и 131 – в группе НЭТА/Е2) в конце исследования (табл. 2). Основными причинами невозможности оценки биопсии были отказ пациента и продолжительность лечения менее 3 мес.

По результатам исследования ни у одной пациентки в группе ДРСП/Е2 не было зарегистрировано гистологического заключения «гиперплазия или атипия».

Соотношение женщин с генитоуринарными симптомами было схожим в обеих группах лечения на начальном этапе. Общие генитоуринарные симптомы в начале исследования (т. е. более чем у 20% пациентов в любой группе) включали частое мочеиспускание (36,6% – в группе ДРСП/Е2; 35,7% – в группе НЭТА/Е2) и непроизвольное мочеиспускание (30,3% и 33,3% соответственно). Среди женщин, которые жаловались на частое мочеиспускание в начале исследования, около 56% отметили купирование этого симптома в обеих группах к концу исследования. Аналогично среди женщин, жаловавшихся на непроизвольное мочеиспускание в начале исследования, более 50% женщин перестали отмечать данное явление в обеих группах к концу исследования.

Доля женщин, которые имели сухость влагалища, сократилась с 64% в начале исследования до 37% в конце исследования в обеих группах, а доля женщин с вульвовагинальной атрофией – с 27% до 13%. Частота диспареунии снизилась с 40,3% до 18,2% в группе ДРСП/Е2 и с 36,8% до 16,0% в группе НЭТА/Е2.

НЭ были зарегистрированы у 58,4% (n = 386) женщин во время исследования, в т. ч. у 57,1% (n = 279) в группе ДРСП/Е2 и у 62,2% (n = 107) в группе НЭТА/Е2. НЭ, расцененные как побочные эффекты лечения, были зарегистрированы в 18,4% (n = 90) и 25,6% (n = 44) случаев в группах ДРСП/Е2 и НЭТА/Е2 соответственно. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 1 женщины, получавшей ДРСП/Е2 (острый панкреатит), и у 1 женщины в группе НЭТА/Е2 (тромбоз сосудов сетчатки).

Наиболее частыми побочными эффектами в группе ДРСП/Е2 были головная боль (6,5%, n = 32), боль в груди и грипп (4,3% каждый, n = 21). В группе НЭТА/Е2 наиболее частыми побочными эффектами

были боль в груди (5,8%, n = 10), постменопаузальное кровотечение (5,2%, n = 9), дисплазия шейки матки и головная боль (4,1% каждый, n = 7) (табл. 3).

67 пациенток (10,1%) преждевременно выбыли из исследования из-за НЭ, в т. ч. 8,4% (n = 41) в группе ДРСП/Е2 и 15,1% (n = 26) в группе НЭТА/Е2. Наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия, стали в группе ДРСП/Е2 постменопаузальные кровотечения (1,0%), головная боль (0,8%), боли в животе (0,6%) и увеличение массы тела (0,6%). В группе НЭТА/Е2 наиболее частыми побочными эффектами, ведущими к прекращению участия, были постменопаузальные кровотечения (3,5%), головная боль (1,7%) и нагрубание молочных желез (1,7%). Побочные эффекты, связанные с лечением, которые не позволили продолжить исследование, были зарегистрированы в 4,9% (n = 24) случаев в группе ДРСП/Е2 и в 9,9% (n = 17) в группе НЭТА/Е2.

Сердечные заболевания были зарегистрированы у 3 женщин (0,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 1 женщины (0,6%) в группе НЭТА/Е2; сосудистые заболевания были зафиксированы среди 29 (5,9%) и 13 (7,6%) женщин в этих группах соответственно. Сердечно-сосудистые заболевания, ведущие к прекращению участия, были представлены транзиторной ишемической атакой (n = 1, 0,2%), П (n = 1, 0,2%) и артериальной гипертензией (n = 1, 0,2%) в группе ДРСП/Е2; П (n = 1, 0,6%), артериальной гипертензией (n = 2, 1,2%) и тромбозом (n = 2, 1,2%) в группе НЭТА/Е2. Ни одно из этих нежелательных явлений не было расценено как побочный эффект лечения в группе ДРСП/Е2 по сравнению с группой НЭТА/Е2 в случае артериальной гипертензии и тромбоза.

По 1 случаю рака толстой кишки, рака легких и лимфомы было зарегистрировано в группе ДРСП/Е2, однако связи с исследуемым препаратом выявлено не было. Один случай рака молочной железы в группе НЭТА/Е2 также считается не связанным с исследуемым препаратом.

Таблица 3. Число (%) женщин, у которых были зарегистрированы побочные эффекты

Побочные эффекты	ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг (n = 489)	НЭТА 0,5 мг / Е2 1,0 мг (n = 172)
Всего	90 (18,4%)	44 (25,6%)
Боль в груди	17 (3,5%)	8 (4,7%)
Постменопаузальное кровотечение	14 (2,9%)	9 (5,2%)
Головная боль	12 (2,5%)	4 (2,3%)
Нагрубание молочных желез	9 (1,8%)	4 (2,3%)
Увеличение массы тела	8 (1,6%)	2 (1,2%)
Миома матки	6 (1,2%)	2 (1,2%)
Приливы	5 (1,0%)	2 (1,2%)
Боли в животе	3 (0,6%)	2 (1,2%)
Тошнота	3 (0,6%)	2 (1,2%)
Вульвовагинальная грибковая инфекция	2 (0,4%)	2 (1,2%)
Боль в нижних отделах живота	0 (0,0%)	3 (1,7%)

Средняя толщина эндометрия в начале исследования была 2,810 мм (диапазон – 0,40–13,00 мм) в группе ДРСП/Е2 и 3,094 мм (диапазон – 0,25–19,80 мм) в группе НЭТА/Е2. При ТВУ измерении во время скрининга и в конце исследования среднее изменение толщины эндометрия составило 0,019 мм (диапазон – -8,20–14,20 мм) в группе ДРСП/Е2 и -0,241 мм (диапазон – -15,80–5,40 мм) в группе НЭТА/Е2. По данным ТВУ, отклонения от нормальных показателей были зарегистрированы у 52 женщин (11,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 20 женщин (13,2%) в группе НЭТА/Е2. Полученные результаты были клинически значимыми у 5 из 52 женщин (9,6%) в группе ДРСП/Е2 и у 2 из 20 женщин (10,0%) в группе НЭТА/Е2 в конце исследования; среди них были увеличение толщины эндометрия, полипоз эндометрия и миома матки. Данные мазка по Папаниколау были расценены как отклоняющиеся от нормальных в конце исследования в 2,1% случаев ($n = 10$) в группе ДРСП/Е2 и в 4,2% случаев ($n = 7$) в группе НЭТА/Е2.

Частота аменореи была выше в группе ДРСП/Е2, чем в группе НЭТА/Е2 во время первого 90-дневного периода (69,0% против 56,0%), и была сопоставима в обеих группах в течение четвертого 90-дневного периода (79,7% против 82,5% соответственно).

Таким образом, данное 12-месячное двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование впервые оценило и подтвердило профиль безопасности для эндометрия, а также позволило охарактеризовать профиль кровотечения на фоне при-

ема комбинации ультранизких доз ДРСП (0,25 мг) и Е2 (0,5 мг) у женщин с интактной маткой в постменопаузе.

Метаанализ данных РКИ выявил, что самыми низкими эффективными дозами комбинированной МГТ в постменопаузе являются ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг. Данная терапия позволяет успешно купировать вазомоторные симптомы, не оказывая при этом значительного влияния на состояние эндометрия. По данным РКИ, на фоне терапии ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг фиксируются чрезвычайно низкие риски развития гиперплазии или атипии эндометрия, в то время как количество эпизодов кровотечения или кровянистых выделений уменьшается пропорционально продолжительности приема препарата. При назначении МГТ следует учитывать такие сопутствующие состояния, как ожирение и курение. По результатам изучения ФК и ФД было выявлено, что эффективность низких доз ДРСП/Е2 коррелирует с экспозицией Е2 и ДРСП в сыворотке крови, а такой серьезный фактор, как курение снижает эффективность МГТ через Е2-независимый механизм, который приводит к более низкой концентрации Е2 в крови.

Прием ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг является наиболее важным в стратегии антивозрастной терапии. ДРСП 0,25 мг / Е2 0,5 мг эффективно купирует умеренные и тяжелые вазомоторные проявления климактерического синдрома, но вместе с тем позволяет снизить частоту симптомов вульвовагинальной атрофии, значимо повышая комплаентность и качество жизни пациенток.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet*, 2002, 360: 1851–1861.
2. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD002978.
3. Sturdee DW, Pines A, International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011, 14: 302–320.
4. The North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19: 257–271.
5. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1–66.
6. Archer DF, Thorneycroft IH, Foege M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 12: 716–727.
7. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric*, 2004, 7: 189–196.
8. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17A-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*, 2004, 7: 103–111.
9. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*, 2005, 8: 4–12.
10. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3: 45–54.
11. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(3): 227–235.
12. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf>. Accessed May 8, 2013.
13. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, 66: 33–38.
14. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P et al. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. *Cancer Res*, 2003, 63: 8623–8628.
15. Kisselev P, Schunck WH, Roots I, Schwarz D. Association of CYP1A1 polymorphisms with differential metabolic activation of 17A-estradiol and estrone. *Cancer Res*, 2005, 65: 2972–2978.
16. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3: 45–54.
17. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*, 2013, 16: 490–498.
18. Gerlinger C, Gude K, Alincic-Kunz S, Schaeffers M. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric*, 2012, 15: 52–58.
19. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edn. New York: Springer, 2011.
20. Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health*, 1992, 7: 45–54.

Пусть легкими будут годы!



РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹

СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹

**РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹**



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиол гемигидрат, в пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.

- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистенемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперлипидемия; эндометриоз; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперлипидемия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, демиелинизирующие заболевания, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемия – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

тромбозов легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистенемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность, нелеченная гиперлипидемия; эндометриоз; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперлипидемия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, демиелинизирующие заболевания, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемия – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными^{2,4} преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона

Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астеня, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П 016029.01

Актуальная версия инструкции от 05.09.2017

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: эстрадиол гемигидрат (микроэнкапсулированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микроэнкапсулированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неуточненной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч.

¹ Archer DF, Schmitt TH, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21(3): 227-235

² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. Menopause 2005; Nov-Dec; 12(6): 716-27.

³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 2006 Aug; 48(2): 246-53.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 01.07.2016.

* Дополнительные преимущества препарата Анжелик:

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивая выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией.^{2,4}

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ:

ЭФФЕКТИВНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Климактерические расстройства различной степени тяжести возникают у женщин вследствие развития эстроген-дефицитного состояния в пери- и постменопаузе. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств менопаузальной гормонотерапии (МГТ), определенное количество женщин с противопоказаниями к приему МГТ и/или гормонофобией нуждается в применении негормональных препаратов, купирующих проявления климактерического синдрома. Сбалансированное питание с восполнением дефицита витаминно-минеральных веществ играет одну из ключевых ролей в коррекции менопаузальных расстройств. Витамины повышают адаптационные возможности организма и участвуют в синтезе и метаболизме гормонов. Применение витаминно-минеральных комплексов, не имеющих побочных эффектов и противопоказаний, характерных для МГТ, является обоснованным и эффективным методом долгосрочной негормональной терапии менопаузальных расстройств.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормонотерапия, альтернативная терапия менопаузы, витаминно-минеральные комплексы, микронутриенты.

Z.N. EFENDIEVA, A.A. SMETNIK, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of RF

ALTERNATIVE THERAPY FOR THE TREATMENT OF MENOPAUSAL DISORDERS: EFFECTIVE WAYS TO CORRECT

Menopausal disorders with varying degrees of severity occur in women due to the development of the estrogen-deficient condition in the peri- and postmenopausal period. Despite a wide range of medications for menopausal hormone therapy (MHT), a certain number of women with contraindications to MHT and/or hormone-phobia need the use of non-hormonal drugs that relieve the symptoms of menopausal syndrome. Balanced diet and replenishing vitamin and mineral deficiencies plays a key role in correcting menopausal disorders. Vitamins increase the adaptive capacity and participate in the synthesis and metabolism of hormones. The use of vitamin and mineral complexes that do not have side effects and contraindications to MHT is a valid and effective method of the long-term non-hormonal therapy for the treatment of menopausal disorders.

Keywords: menopause, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, alternative menopause therapy, vitamin-mineral complexes, micronutrients.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни. Следовательно, клиницистам необходимо учитывать, что около трети своей жизни женщина пребывает в эстроген-дефицитном состоянии [1].

Фаза менопаузального перехода характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, некоторыми проявлениями климактерического синдрома. Начинаясь в среднем в 40–45 лет, она завершается при наступлении менопаузы. Менопауза – стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Наступление менопаузы диагностируют ретроспективно – через 12 мес. после прекращения менструаций [2].

С возрастом функциональная активность яичников снижается, что приводит к ощутимым изменениям в работе основных систем организма женщины. Изменение гормонального фона, а именно дефицит половых гормонов, приводит к перестройке работы организма и снижению качества жизни в связи с возникновением симптомов, характерных для менопаузы.

Наиболее характерными для менопаузального перехода являются следующие симптомы: вазомоторные (приливы и повышенная потливость), урогенитальные (сухость

во влагалище, диспареуния, дизурия), психоэмоциональные (раздражительность, необоснованная агрессивность, нарушения сна), когнитивные расстройства (снижение памяти, концентрации), соматические (головные боли, общая слабость, мышечно-суставные боли).

При длительном дефиците половых гормонов могут развиваться метаболические нарушения (увеличение массы тела, инсулинорезистентность, повышение риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа), сердечно-сосудистые изменения (изменения липидного профиля в сторону повышения атерогенных фракций холестерина), патология опорно-двигательного аппарата (снижение минеральной плотности костной ткани, что может привести к развитию остеопороза и повышению риска переломов) [2].

Было отмечено, что после публикации результатов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative (WHI)), в котором приводились данные о повышении риска развития рака молочной железы (РМЖ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин, получающих менопаузальную гормонотерапию (МГТ), на определенный период времени – до тщательного анализа и реанализа полученных данных – большое количество женщин выразили свой страх перед

Таблица 1. Перечень основных витаминов и минералов, входящих в состав препарата Менопейс® (Менорасе®) [адаптировано по 16]

Наименование компонента	Количество в 1 капсуле	Функциональные эффекты
Витамин А (ретинола ацетат 2500 МЕ)	750 мкг	Защищает и регенерирует эпителий, поддерживает нормальное состояние слизистых влагалища и шейки матки
Витамин D ₃ (колекальциферол 100 МЕ)	2,5 мкг	Предупреждает развитие остеопороза, укрепляет оболочки периферических нервов, регулирует артериальное давление
Витамин Е (токоферола сукцинат)	30 мг	Оказывает иммуномодулирующее действие, уменьшает распад прогестерона, улучшает терморегуляцию, участвует в формировании коллагеновых волокон межклеточного вещества, биосинтезе белка
Витамин В ₁ (тиамина мононитрат)	10 мг	Комплекс поддерживает продукцию эстрогенов и гормонов надпочечников, влияет на когнитивные свойства ЦНС, имеет антидепрессантный эффект, участвует в обмене жирных кислот, фолиевой кислоты
Витамин В ₂ (рибофлавин)	5 мг	
Витамин В ₅ (пантотеновая кислота)	30 мг	
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	40 мг	
Витамин В ₃ (никотинамид)	20 мг	Снижает уровень холестерина, способствует дилатации спазмированных артерий, улучшает регенерацию тканей
Витамин В ₉ (фолиевая кислота)	400 мкг	Нормализуют деятельность ЦНС, гормональный баланс, влияют на регуляцию энергообмена
Йод (в виде калия йодида)	225 мкг	
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	9 мкг	Влияет на профилактику гипергомоцистеинемии
Биотин	30 мкг	Снижает концентрацию холестерина и бета-липопротеидов
Витамин С (аскорбиновая кислота)	45 мг	Участвует в углеводном и жировом обмене веществ, влияет на регуляцию гормонального баланса, проницаемость сосудов, регенерацию тканей
ПАБК (парааминобензойная кислота)	30 мг	Стимулирует выработку эстрогенов в гипофизе, увеличивает благотворное влияние гормонов, замедляет их разложение в печени, облегчает симптомы менопаузы, повышает либидо, уменьшает сухость влагалища
Железо (в виде железа фумарата)	12 мг	Участвует в построении гемоглобина
Цинк (в виде цинка сульфата гептагидрата)	15 мг	Обладает иммунокорректирующими свойствами
Магний (в виде магния оксида)	100 мг	Укрепляет стенки сосудов, имеет противосудорожный эффект, стабилизирует артериальное давление
Марганец (в виде марганца сульфата)	2 мг	Обладают антиоксидантными свойствами, нормализуют состояние иммунной и эндокринной систем, углеводный обмен
Медь (в виде меди сульфата пентагидрата)	1 мг	
Хром	50 мкг	Участвуют в метаболизме углеводов и жиров, нормализуют половую функцию
Селен (в виде натрия селената)	100 мкг	
Бор (в виде натрия бората)	2 мг	

гормонотерапией и отказались от нее, что, безусловно, негативно сказалось на качестве жизни женщин [3].

МГТ успешно применяется у женщин в пери- и постменопаузе, являясь наиболее эффективным средством в борьбе с состояниями, обусловленными дефицитом эстрогенов. Однако не всем женщинам при наличии показаний возможно назначить МГТ [4].

Перед назначением гормональных препаратов врачу необходимо оценить все возможные риски и побочные эффекты, потенциальную пользу от приема препаратов МГТ. Длительный прием гормональных препаратов, наряду с положительными эффектами, иногда способен вызывать нежелательные явления в организме, из-за чего некоторым женщинам приходится отказываться от гормонотерапии. Женщинам с высоким риском или большим РМЖ, со склонностью к тромбозам или тромбозами в анамнезе, а также с ишемической болезнью сердца, морбидным ожирением, декомпенсированным СД применение МГТ противопоказано [3, 5].

Большинство женщин при слабых и умеренных приливах по-прежнему предпочитают негормональные препараты [6].

Некоторым женщинам на время обследования для подбора МГТ, а также после прекращения приема МГТ может потребоваться негормональная терапия для купирования сохраняющихся вазомоторных и других симптомов [7].

В традиционной китайской медицине женщинам в фазе менопаузального перехода рекомендуют применять препараты на растительной основе и нутритивные добавки с целью коррекции возникающих изменений в организме [8].

Несомненно, для каждой женщины важно ощущать себя молодой и привлекательной. В этой связи такое закономерное физиологическое состояние, как менопауза, со всеми сопутствующими изменениями в организме, включая влияние на массу тела, распределение жировой ткани, состояние кожи и волос, может вызвать психоэмоциональные нарушения у женщин. Вследствие этого у большого числа женщин развиваются симптомы эмоциональной лабильности: плаксивость, необоснованная раздражительность и тревожность, эпизоды пониженного настроения и подавленности, что, несомненно, сказывается на качестве жизни и самочувствии в целом.

Тем женщинам, которые по каким-либо причинам отказываются от гормональной терапии, можно рекомендовать альтернативные методы лечения менопаузальных расстройств. Регулярные физические нагрузки, когнитивно-поведенческая терапия, акупунктура, снижение массы тела, здоровое питание с ограничением триггеров приливов (кофеин и др.) могут быть эффективными у части пациенток с жалобами на вазомоторные нарушения. Однако доказательная база в отношении данных методов недостаточна, и необходимо проведение рандомизированных исследований [6].

Сбалансированное питание с восполнением дефицита витаминно-минеральных веществ играет одну из ключевых ролей в коррекции состояния женщин в менопаузальном

периоде. Также особое внимание стоит уделять женщинам, которые кроме возрастных физиологических гормональных изменений подвергаются хроническому стрессу.

В связи с наличием противопоказаний к МГТ, а также гормонофобии у ряда женщин поиск новых негормональных препаратов, эффективных и безопасных в отношении коррекции менопаузальных расстройств, остается актуальным. На сегодняшний день фармацевтические компании предлагают широкий выбор лекарственных средств для поддержания качества жизни женщин в климактерическом периоде. Данные о роли витаминов как препаратов, повышающих стрессоустойчивость и адаптационные возможности организма, в последнее время пополняются знаниями об их участии в синтезе и метаболизме гормонов.

Основной причиной выпадения волос у женщин в перименопаузе является изменение гормонального фона. Большое влияние на состояние волос также оказывают витамины А, С и группы В. Среди минералов наиболее важными для этой составляющей образа здоровой женщины являются Zn, Fe, Cu, Se, Si, Mg и Ca [9]. Витаминно-минеральные комплексы – составная часть медикаментозной негормональной терапии, что является патогенетически обоснованным [10].

Согласно рекомендациям FDA, витаминно-минеральный комплекс должен соответствовать стандартам качества, содержать необходимый состав витаминов и основных дефицитных минералов в дозировке 90–100% от рекомендуемой суточной дозы. В связи с этим большой интерес представляет препарат Менопейс® (Menopace®), производимый компанией Vitabiotics Ltd., Великобритания (сертификация по GMP). Он содержит в своем составе 22 компонента, сбалансированных по качественному и количественному составу для женщин в период пре- и постменопаузы (табл. 1). В большинстве случаев он компенсирует дефицит микронутриентов при коррекции витаминно-минерального статуса пациенток. Препарат успешно используется у женщин с климактерическим синдромом (приливы, повышенное потоотделение, эмоциональная лабильность, головная боль, нарушение сна, беспокойство). Менопейс® (Menopace®) возможно применять в тех случаях, когда МГТ противопоказана. Действие основных компонентов препарата Менопейс® (Menopace®) направлено на восполнение уровня витаминов и минералов, действующих на некоторые звенья гомеостаза. Так, в состав Менопейс® (Menopace®) входит витамин А, который, являясь естественным антиоксидантом, обеспечивает регенерацию эпителия, поддерживает нормальное состояние слизистой влагалища. Витамин D является неотъемлемым компонентом минерального обмена, влияет на множество органов-мишеней, поддерживает плотность костной ткани, что особенно важно в период пери- и постменопаузы. С возрастом абсорбция кальция в кишечнике снижается, дефицит витамина D и нарушение образования активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ в почках усиливают костную резорбцию [11]. При снижении уровня половых гормонов повышаются процессы свободнорадикального окисления в организме,

при этом активность антиоксидантной системы становится недостаточной для полноценной регуляции содержания свободных радикалов, и вследствие этого в организме накапливается избыточное количество активных радикалов – развивается так называемый синдром перекисидации [10]. Витамин Е, являясь антиоксидантом, влияет на звенья данного процесса, а также участвует в формировании коллагеновых и эластических волокон межклеточного вещества. Это особенно важно для поддержания здорового состояния кожи в период менопаузы, т. к. на фоне дефицита эстрогенов синтез коллагена значительно снижается. Витамин Е повышает уровень простаглицлина, который способствует расширению кровеносных сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов [12]. Витамин С ингибирует стрессовый подъем кортизола, участвует в углеводном и жировом обмене, синтезе простаглицлина Е, коллагена, гиалуроновой кислоты. Доказана важная роль витамина С в регуляции всасывания негемического железа в пищеварительном тракте. Витамины группы В поддерживают продукцию эстрогенов и гормонов надпочечников, влияют на процессы возбуждения и торможения ЦНС, обладают антидепрессантным эффектом, улучшают когнитивные функции. Витамин В₆ является необходимой составляющей в процессе синтеза нейротрансмиттеров, таких как серотонин и дофамин, тем самым играя важную роль в регуляции настроения [13]. Витамин В₁₂ участвует в превращении гомоцистеина в метионин, что снижает вероятность развития гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Необходимо учитывать, что водорастворимые витамины С и группы В быстро выводятся из организма с мочой, они не депонируются в организме, поэтому важно ежедневно восполнять их уровень.

Менопейс® также содержит бор, который участвует в регуляции синтеза эстрогенов, повышает биодоступность витамина D и кальция. Хром и селен, входящие в состав препарата, являются компонентами антиоксидантной системы, участвуют в метаболизме углеводов и жиров, обладают выраженным антипролиферативным эффектом, контролируя сигнальные пути клеточного апоптоза. Пантотеновая кислота (витамин В₅) предотвращает ран-

нее появление седины и способствует сохранению натурального цвета волос. Фолиевая кислота важна для функционирования кроветворной системы. Цинк необходим для регуляции гормонального баланса, нормализации проницаемости сосудов, регенерации тканей, обладает иммунокорректирующими свойствами. Также в состав препарата входит магний, который является необходимым элементом в регуляции биохимических реакций, поддерживает нормальную работу мышечных и нервных клеток. Магний играет важную роль в поддержании нормального сердечного ритма. Значение магния в здоровье женщин во время менопаузы обусловлено его влиянием на абсорбцию других элементов, таких как калий и кальций. Хронический дефицит кальция и калия может быть вызван недостатком уровня магния в организме [13].

Клинические исследования показали, что эффективность препарата Менопейс® (Менорасе®) особенно выражена в отношении вазомоторных и психоэмоциональных расстройств, что очень важно в борьбе с симптомокомплексом менопаузы и для повышения качества жизни женщин. R. Arora et al. по результатам проспективного исследования с контролем плацебо продемонстрировали, что при применении Менопейс® (Менорасе®) по сравнению с плацебо наблюдалось улучшение в отношении таких климактерических симптомов, как приливы, ночная потливость, дневная потливость, невнимательность, депрессия, беспокойство, раздражительность, сердцебиение, сухость влагалища, сонливость и головная боль, при этом различия между двумя группами были статистически значимы. Все женщины отметили значительное улучшение общего самочувствия. Кроме того, было отмечено улучшение липидного профиля в группе приема Менопейс® (Менорасе®) по сравнению с таковым в группе плацебо, хотя эти различия не были статистически значимы [14].

Следует отметить, что дефицит половых гормонов развивается не только при физиологической менопаузе, но и при хирургических вмешательствах, в объем которых входит удаление гормонпродуцирующей ткани яичников. Согласно данным А.Г. Кедровой и соавт., прием Менопейс® (Менорасе®) в предоперационном и раннем послеоперационном периодах снижает выраженность постовариоэк-

Таблица 2. Снижение менопаузальных проявлений через 3 месяца терапии (число пациенток, отметивших эффект (% от общего числа пациенток в группе))

Симптомы	Основная группа (основное лечение + Менопейс® (Менорасе®)), n = 57	Контрольная группа (только основное лечение), n = 43
Депрессия, апатия	48 (84,2%)	22 (51,1%)
Тревога, раздражительность	53 (93,0%)	31 (72,1%)
Судороги, боли в конечностях	52 (91,3%)	27 (62,8%)
Тахикардия	54 (94,8%)	30 (69,8%)
Нарушения сна	55 (96,5%)	36 (83,7%)

томического синдрома за счет положительного влияния на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы у 50% больных. Снижение уровня вазомоторных и психоэмоциональных расстройств отразилось на повышении качества жизни пациенток [15].

Этими же авторами проведено исследование, включавшее 100 женщин в возрасте 40–55 лет с признаками психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений. Менопейс® (Менорасе®) назначался в основной группе (57 пациенток) по 1 капсуле 2 р/сут на протяжении 3-х мес., в контрольной группе (43 пациентки) препарат не назначался. Полученные данные показали снижение интенсивности менопаузальных симптомов на фоне приема Менопейс® (Менорасе®) (табл. 2) [16].

Таким образом, применение витаминно-минерального комплекса Менопейс® (Менорасе®) является обоснованным для лечения женщин в пре- и постменопаузе. Являясь микронутриентом, препарат не имеет противопоказаний и побочных эффектов, характерных для МГТ, и может применяться в качестве средства долгосрочной терапии менопаузальных расстройств. Менопейс® (Менорасе®) может быть рекомендован женщинам в пери- и постменопаузе как в качестве самостоятельного препарата (при низкой выраженности симптомов), так и в комбинации с другими лекарственными средствами. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Сметник В.П. Гормональная коррекция системных изменений в менопаузе М.: МИК и Arap, 2013. С. 14 / Smetnik VP. Hormonal correction of systemic changes in menopause M.: MIC and Agar, 2013. P. 14.
- Сметник В.П. и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Климактерий*, 2014, 4: 8 / Smetnik VP. Menopausal hormone therapy and health preserving options for women of mature age. *Klimakteriy*, 2014, 4: 8.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288: 321–333.
- Paola Villa, Inbal D Amar et al. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296: 791–801.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007, 297(13): 1465–1477.
- Ma J, Drieling R, Stafford RS. US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause*, 2006, 13(3): 506–516.
- Kathryn Ann Martin, LoAnn E. Manson. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4567–4575.
- Eisenhardt S, Fleckenstein J. Traditional Chinese medicine valuably augments therapeutic options in the treatment of climacteric syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(1): 193–200.
- Goluch-Koniuszy ZS. Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. *Menopause Rev*, 2016, 15(1): 56–61.
- Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические аспекты использования в климактерический период гормоноподобных эффектов микронутриентов. *Медицинский совет*, 2016, 2: 44–49 / Shih EV, Makhova AA. Clinico-pharmacological aspects of using micronutrients with hormonal-like effects in the menopausal period. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 2: 44–49.
- Sapir-Koren R, Livshits G. Is interaction between age-dependent decline in mechanical stimulation and osteocyte-estrogen receptor levels the culprit for postmenopausal-impaired bone formation? *Osteoporos Int*, 2013, 24: 1771–1789.
- National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheets. http://ods.od.nih.gov/Health_Information/Information_About_Individual_Dietary_Supplements.aspx [accessed April 19, 2010].
- Cathi Dennehy, Candy Tsourounis. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. *Maturitas*, 2010, 66: 370–380.
- Arora R, Sharma JB, Wadhwa L et al. Эффективность препарата MENOPACE (комплекса мультивитаминов и минералов) при симптомах менопаузы: проспективное исследование с контролем плацебо. Факультет акушерства и гинекологии и биостатистики, медицинский колледж Маулана Азад и объединенный госпиталь Лок Найак, Нью-Дели. / Arora R, Sharma JB, Wadhwa L et al. The efficacy of MENOPACE (a multivitamin and mineral complex) for the treatment of menopausal symptoms: prospective placebo control studies. Faculty of Obstetrics and Gynecology and Biostatistics, Maulana Azad Medical School, and the United Lok Nayak Hospital, New Delhi.
- Кедрова А.Г., Челнакова Н.Н., Ванке Н.С. Опыт применения препарата Менопейс в комплексной послеоперационной реабилитации гинекологических больных. Институт повышения квалификации ФМБА, МЧС № 170 ФМБА России. / Kedrova AG, Chelnakova NN, Vanke NS. Experience in using Menopace in the complex postoperative rehabilitation of gynecological patients. Advanced Training Institute of FMBA, Emergencies Department No. 170, FMBA of Russia.
- Кедрова А.Г., Челнакова Н.Н., Ванке Н.С. Витаминно-минеральный комплекс Менопейс в лечении гинекологических больных пре- и менопаузального возраста. *PMЖ*, 2014, 1: 71–74. / Kedrova AG, Chelnakova NN, Vanke NS. Vitamin-mineral complex Menopace for the treatment of gynecological patients of pre- and menopausal age. *PMJ*, 2014, 1: 71–74.

VI Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

31 мая — 2 июня 2018, Москва
Гостиница «Рэдиссон Славянская»



ЧТО В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ?

Молочные железы: заболеваемость, смертность, современные тенденции лечения • Скрининг рака молочной железы: каковы новые возможности и перспективы? • Маммография: выбираем варианты • ДЗМЖ: ещё одна сфера ответственности акушера-гинеколога • Концепция и перспективы органосохраняющего лечения • Польза грудного вскармливания с позиций доказательной медицины • Грудное вскармливание недоношенных новорождённых: под особым контролем! • Медицинская реабилитация пациенток после мастэктомии: психолог — нужен! • Роль МРТ в диагностике: от малых форм рака до ответа на химиотерапию • Генетическое тестирование: можно ли прогнозировать рецидив рака молочной железы? • Возможности фармакотерапии ДЗМЖ: доказано и проверено на практике • Органосохраняющая тактика в лечении женщин с РМЖ • Предраковые и раковые заболевания молочных желёз: вопросы профилактики и лечения • Реконструкция молочных желёз после мастэктомии: эстетика или здоровье? • Рак молочной железы у беременных: каковы особенности маршрутизации?



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

StatusPraesens
Profmedia

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В АКУШЕРСТВЕ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) (в абсолютных цифрах) развиваются во время беременности относительно редко – с частотой примерно 0,06% или 0,5–2,2 на 1000 родов [1–3]. Несмотря на это, ВТЭО являются одной из ведущих причин материнской смертности (при этом условно-предотвратимой). Считают, что риск ВТЭО во время беременности резко увеличивается – примерно в 3–10 раз [4] по сравнению с риском у небеременных женщин, причем многие из женщин не имеют ВТЭО до беременности. В послеродовом периоде риск ВТЭО, по данным некоторых авторов [5, 6], возрастает в 15–35 раз по сравнению с таковым у небеременных женщин соответствующего возраста и сохраняется повышенным в течение 3–6 мес. послеродового периода.

Ключевые слова: тромбозмболические осложнения, беременность, антикоагулянты.

A.V. MURASHKO, MD, Prof.

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

ANTICOAGULANTS IN OBSTETRICS

During pregnancy, venous thromboembolic events (VTE) (absolute VTE rates) are relatively low and occur with a frequency of approximately 0.06% or 0.5–2.2 per 1000 deliveries [1–3]. Nevertheless, VTE is one of the key causes of maternal mortality (on top of that, conditionally avoidable). It is believed that during pregnancy the risk of VTE is increased dramatically – about three to tenfold [4] compared to non-pregnant women, provided that most of the women do not have VTE before pregnancy. According to some authors [5–6], in the postpartum period the risk of VTE is increased 15– to 35-fold compared to age-matched non-pregnant women and remains elevated for 3–6 months after delivery.

Keywords: thromboembolic events, pregnancy, anticoagulants.

Считают, что во время беременности чаще поражаются венозная система нижних конечностей (соотношение 5:1 по сравнению с послеродовым периодом), тогда как после родов чаще развивается тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) (61% по сравнению с таковым во время беременности). При этом частота развития ТЭЛА коррелирует с кесаревым сечением, возрастом > 35 лет и ожирением [7, 8]. По прошествии 3–6 мес. после родов риск резко снижается, хотя остаточный риск может персистировать еще на протяжении 12 мес. [9].

Показания для назначения антикоагулянтов (АК) во время беременности:

- лечение эпизода ВТЭ события;
- сопутствующая патология, требующая антикоагуляции (заболевания сердца и сосудов, искусственные клапаны сердца и т. д.);
- профилактика ВТЭО при наличии риска во время беременности и послеродового периода;
- осложнения беременности (синдром задержки развития плода (СЗРП), плацентарная недостаточность, преэклампсия (ПЭ)) [10].

Назначение АК во время беременности проблематично: с одной стороны, имеется риск неблагоприятного исхода в случае развития и прогрессирования осложнения (например, ВТЭО), потенциально летального, с другой стороны, медикаментозное вмешательство само по себе представляет угрозу здоровью матери и плода (например, гипокоагуляционные эффекты у беременной – риск кровотечения, гипокоагуляция у плода – риск кровоизлияний и т. д.) [11].

Хотя существует множество рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины, в большинстве своем они базируются на обсервационных исследованиях и данных, экстраполированных от небеременных пациенток [12–15], что в свою очередь приводит к некоторым различиям в рекомендациях.

Женщины с впервые диагностированным ВТЭО во время беременности должны получать терапевтическую дозу АК минимум в течение 3 мес., затем профилактическую дозу АК на протяжении оставшейся беременности и в течение 6 нед. послеродового периода

Безусловно, ВТЭО лучше предотвратить, чем лечить уже развившееся осложнение [16]. Для этого необходимо выделить факторы риска ВТЭО во время беременности. К ним относят (на основании протокола «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» МЗ РФ, 2014) [17]:

- анамнестические данные: ВТЭО в анамнезе (спровоцированные, идиопатические, связанные с приемом эстрогенов, семейный анамнез);
- соматические (возраст >35 лет, курение, ожирение – ИМТ > 30 кг/м², варикозное расширение вен ног, соматические заболевания – АГ, нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, системная красная волчанка, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия);

- акушерско-гинекологические факторы (более 3-х родов в анамнезе, многоплодная беременность, дегидратация, затяжные роды (>24 ч), полостные щипцы, экстренное кесарево сечение, длительная иммобилизация (>4 сут), хирургические вмешательства во время беременности или послеродовом периоде, послеродовое кровотечение >1 л, требующее гемотрансфузии, ПЭ, гибель плода во время данной беременности);
- тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Лейден, протромбина SG20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит AT III, протеина S и C).

Как уже отмечалось, у беременных встречаются ВТЭО без очевидной причины. Особое значение в этих случаях придают так называемым тромбофилиям – приобретенным или наследственным [18].

Скрининг на тромбофилии рекомендуют выполнять у пациенток с анамнезом тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ВТЭ, необъяснимой потери плода до 20 нед. беременности, с тяжелой ПЭ / HELLP-синдромом, выраженным СЗРП или семейным анамнезом тромбозов. Считают, что для определения риска ВТЭО у таких пациенток, начиная с первого антенатального визита, необходимо исследование крови беременной на содержание АТ III, активность протеина С, содержание протеина S, резистентности к протеину С, антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта и плазменного гомоцистина [19].

Базовый генетический тромбофилический скрининг должен включать исследования на мутацию фактора V Лейден, мутацию гена протромбина, врожденный дефицит АТ III, мутацию МТГФР.

При этом связь тромбофилий с СЗРП, гипертензивными расстройствами, включая ПЭ, эклампсию, преждевременные роды, с отслойкой плаценты и рядом других осложнений остается предметом дискуссии [20]. Так, некоторыми авторами была выявлена связь между наличием у беременной двух наследственных тромбофилических мутаций и риском ряда осложнений: MTHFR C677T & MTHFR A1298C ассоциировались с СЗРП, MTHFR C677T & PAI – с антенатальной гибелью плода, MTHFR C677T & factor VIII – с отслойкой плаценты, Factors VIII & X – с HELLP-синдромом [21].

Развитие ВТЭО во время беременности является прямым показанием к назначению АК. Женщины с впервые диагностированным ВТЭО во время беременности должны получать терапевтическую дозу АК минимум в течение 3 мес., затем профилактическую дозу АК на протяжении оставшейся беременности и в течение 6 нед. послеродового периода.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ЗАДАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ:

1. Какие существуют риски использования АК во время беременности?
2. Какие существуют риски использования АК во время грудного вскармливания?

ВЫБЫТИ И ДВЕРЬЕ ВСЕГО МИРА В ОНКОАНТИКОАГУЛЯНТЕ¹⁻³

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

ПРАВАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприца и шприца с системой защиты иглы, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах у пациентов умеренного и высокого риска, особенно при ортопедических и общехирургических вмешательствах, включая онкологических; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (II 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 тромбоэмболией легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с антиагреггационной терапией; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или получающему чрескожному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутримышечно. Правильно нельзя вводить внутримышечно. Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 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. Для пациентов с высоким риском венозных тромбозов/эмболий, перенесших хирургические вмешательства, абдоминальную и тазовую хирургию по причине онкологического заболевания, может быть дисперсифицировано увеличение продолжительности введения препарата Клексан® в дозе 40 мг один раз в сутки в течение четырех недель. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острым терапевтическим заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией 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 экстракраниального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в экстрадиализный часовой шунт в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном суточном введении или 0,75 мг в сутки при однократном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с аспиринсодержащей аспирин в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутримышечного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем в течение 15 минут проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг массы тела 2 инъекции – максимумом по 100 мг Клексана®. Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с другими тромболитическими препаратами Клексан® должен вводиться в интервалах от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST лечение одновременно начинают прием аспиринсодержащей кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 9 дней или до выписки пациента на стационар, если период госпитализации менее 9 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОИКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное подкожное введение, Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг массы тела 12 часов (первые 2 инъекции – максимумом 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: снижение дозы Клексана® не требуется, если отсутствуют нарушения функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При тяжелой нарушенной функции почек рекомендуется 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; выраженное нарушение функции тромбоцитов; активное внутреннее кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосуда головного мозга или расслоившаяся аневризма аорты (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу); недавно перенесенный геморрагический инсульт; неконтролируемое кровотечение; тромбоцитопения в сочетании с сопутствующим тестом в плазме или в моче; антиагреггационная терапия в присутствии эноксапарина натрия в течение до 18 лет. С осторожностью использовать при: нарушении функции почек; тяжелой асцитозе; 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 или ортотомической операции; протекании спонтанной или индуцированной интоксикации, спонтанной или индуцированной интоксикации; индийских родок; эмпием; фибринолизом (острым или подострым); перикардите или перикардальным выпотом; почечной или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой тазовой (особенно центральной нервной системы), открытых ран на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. 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 подкожные, внутримышечные), гематома, бляшки и отеки в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд. Повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом, повышение активности трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). Регистрационный номер: P 014462/01, дата окончания срока действия инструкции – 15.09.16. При назначении препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения с научно-информационными целями. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Клексан®.

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=+enoxaparin> Последний доступ: 01.12.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®: рег. уз. П N014462/01-150916. 3. http://en.sanofi.com/Images/45889_Sanofi_20F_2015_V2.pdf. Последний доступ: 18.01.2017.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721–14–00, факс: (495) 721–14–11, www.sanofi.ru

SANOFI/016.10.10.629 Пазанова

3. Насколько выражен риск ВТЭО во время беременности?
4. Как предотвратить риск ВТЭО, связанный с беременностью?
5. Как вести женщин перед родами, в родах и после родов?

Во время беременности следует учитывать не только эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии для матери, но и отсутствие действия на плод. Антагонисты витамина К (АВК) проникают через плаценту и могут оказать тератогенное действие, привести к выкидышу и потере беременности, кровоизлияниям у плода и отставанию в неврологическом развитии [22]. Отмена АВК до 6 нед. беременности устраняет риск развития варфариновой эмбриопатии [23].

Беременные были исключены из клинических исследований эффективности прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). С высокой вероятностью эти препараты проникают через плаценту, и их репродуктивные риски неизвестны [24]. Фондапарин, по-видимому, также проходит через плаценту, но в малых количествах. Были опубликованы результаты исследований об успешном использовании фондапарина при беременности, но надо понимать, что в большинстве из них препарат назначали во II и III триместрах [25].

Нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и данапароид (гепариноиды) не проникают через плаценту и, таким образом, безопасны для плода. Хотя НФГ можно использовать как для профилактики ВТЭО, так и для лечения, но НМГ имеют лучший профиль безопасности у беременных (т. е. меньшую частоту осложнений: кровотечений, остеопороза, гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и т. д.) [26]. Поскольку НМГ выводятся из организма в основном почками, то при наличии почечной недостаточности могут накапливаться, что может потребовать снижения используемой дозы, если скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [27].

Выбор АК во время беременности осуществляется, согласно российским рекомендациям, а также рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC), Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG), Американского колледжа торакальных врачей (ACCP), следующим образом: НМГ предпочтительнее, чем НФГ для лечения ВТЭО во время беременности (II-2A), для дородовой и послеродовой профилактики ВТЭО (III- A). АВК применять не рекомендуется (большинством рекомендаций) или использовать их в исключительных случаях ((II-2A) (SOGC). Не рекомендованы оральные ингибиторы Ха и ингибиторы тромбина.

В случае развития ГИТ и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии во время беременности показаны: перевод на фондапарин (ACOG, ACCP), после консультации гематолога – гепариноиды (SOGC), фондапарин, аргатробан или р-гирудин (RCOG).

При необходимости АК-терапии лактирующим женщинам рекомендуют варфарин, НМГ, НФГ (российские рекомендации, ACOG, RCOG, ACCP), не рекомендуют фондапарин

(российские рекомендации, ACCP), так же как и прямые ингибиторы Ха и тромбина (ACCP), однако если пациентка получала данапароид или р-гирудин, то может продолжить их прием (ACCP).

Острое венозное тромбоэмболическое событие. В большинстве рекомендаций указано на необходимость госпитализации беременных с острым венозным тромбоэмболизмом, в случае нестабильности пациентки или наличия сопутствующих заболеваний (ACOG).

Вспомогательные репродуктивные технологии не требуют антикоагулянтной профилактики, за исключением случаев развития синдрома гиперстимуляции яичников (российские рекомендации, SOGC, RCOG, ACCP), когда рекомендуют назначение профилактических доз НМГ с продолжением в течение > 8–12 нед. после разрешения симптомов

Терапию острого ВТЭО проводят терапевтическими дозами АК, предпочтительнее НМГ, которые ACOG рекомендует сохранить на протяжении всей беременности; SOGC, RCOG, ACCP предлагают постепенно снизить дозу через 3 мес. (SOGC) до промежуточной и профилактической, с продолжением минимум в течение 6 нед. после родов; ACCP – до 75% от исходной у женщин групп риска по кровотечению или остеопорозу. Считают, что достаточно в сутки однократного назначения НМГ, за исключением ТЭ и протяженных ТГВ (например, илеофemorальный тромбоз), когда показано 2-кратное введение в сутки на протяжении 8–12 нед., после чего пациентка может быть переведена на однократный режим введения препарата (RCOG).

Кроме того, рекомендуют (ACOG, RCOG, ACCP) исходное лечение начинать НФГ при ТЭ и массивной ТЭ, а также в случае необходимости срочного родоразрешения, оперативного вмешательства или тромболизиса (ACOG).

При жизнеугрожающей ТЭ предпочтительнее начать терапию с НФГ (ACOG, SOGC, RCOG, ACCP), проводить тромболизис по жизненным (SOGC) показаниям (ACOG) или по решению консилиума специалистов (RCOG) с обязательным выполнением ЭКГ, КТ-ангиографии легких в течение 1 ч.

Установку кава-фильтров ограниченно применяют у пациенток с рецидивирующими подтвержденными тромбозами, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию (ACOG, RCOG, ACCP); у беременных с острыми ТГВ или ТЭ, имеющих противопоказания к антикоагулянтной терапии (SOGC).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ВТЭО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Наличие гетерозиготной мутации V фактора или гена протромбина, дефицита протеина C и S предполагает клиническое наблюдение до родов (ACOG, SOGC, ACCP) или назначение профилактических дозировок НМГ или НФГ (российские рекомендации, ACOG), если имеется более 3

факторов риска с начала беременности, и с 28 нед. гестации – если имеется более 2 факторов риска ВТЭО (RCOG). После родов проводят клиническое наблюдение или назначают АК при наличии факторов риска (российские рекомендации, ACOG, SOCG, ACCP) в течение 10 дней при отсутствии семейного анамнеза ВТЭО (RCOG), с пролонгацией АК профилактики до 6 нед. при наличии > 1 дополнительного фактора риска или семейного анамнеза (российские рекомендации, ACOG, SOCG, ACCP), с возможностью перехода на АВК с МНО в пределах 2–3 (российские рекомендации, ACCP).

Сочетание гетерозиготных мутаций предполагает назначение профилактических дозировок НМГ (российские рекомендации, ACOG, SOCG, RCOG) или клиническое наблюдение (ACCP). После родов клиническое наблюдение (ACCP) или АК (ACOG) рекомендуют в течение 6 нед. (российские рекомендации, SOCG, RCOG) с возможностью перехода на АВК с МНО 2–3 (российские рекомендации, ACCP).

Наличие гомозиготной мутации V фактора или гена протромбина, дефицита АТ III, антифосфолипидных антител предполагает назначение профилактических дозировок НМГ (российские рекомендации, ACOG, SOCG, RCOG) или профилактических доз НФГ (ACOG), или клиническое наблюдение (ACCP) при отсутствии семейного анамнеза, с назначением профилактических или средних доз АК – при наличии такового. После родов АК (ACOG) назначают в течение 6 нед. (российские рекомендации, SOCG, RCOG), с возможностью перехода на АВК с МНО 2–3 (российские рекомендации, ACCP) (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Вспомогательные репродуктивные технологии не требуют антикоагулянтной профилактики, за исключением случаев развития синдрома гиперстимуляции яичников (российские рекомендации, SOCG, RCOG, ACCP), когда рекомендуют назначение профилактических доз НМГ с продолжением в течение > 8–12 нед. после разрешения симптомов. RCOG при любой госпитализации, в т. ч. и при

неукротимой рвоте беременных, предлагает женщине профилактику НМГ, если нет противопоказаний – риска родов или кровотечения. Если беременность наступила после ЭКО и у женщины имеются еще 3 фактора риска, или при любой беременности с наличием более 4 факторов риска, проводится профилактика НМГ всю беременность (RCOG), если 3 фактора риска – профилактически применяют НМГ с 28 нед. (RCOG). Оперативное вмешательство во время беременности, не кесарево сечение также предполагает назначение профилактики НМГ, продолжительность которой зависит от объема оперативного вмешательства и состояния пациентки (SOCG). В случае режима «Bed rest» более чем на 7 дней или при ИМТ беременной при первом посещении более 25 кг/м² также назначают профилактические дозы НМГ (SOCG).

Особую проблему представляет родоразрешение беременных, получающих антикоагулянтную терапию. Длительная отмена АК может увеличить риск ВТЭО, особенно если предыдущее событие имело место за 2–4 нед. до родов. Родоразрешение на фоне приема АК приводит к повышению риска гематом, кровотечений и невозможности использования региональной анестезии

После родов: постельный режим (суммарно более 7 дней, включая дородовый период), кровопотеря более 1 л или переливание компонентов крови, а также сопутствующее симультанное хирургическое вмешательство, инфекция, множественные риски ВТЭО предполагают профилактическое назначение АК в течение 6 нед. (SOCG). RCOG рекомендует АК профилактику НМГ на 10 дней в дозировке, подобранной с учетом массы тела в случае ожирения 3 степени (ИМТ > 40 кг/м²) или 2-х факторов риска.

Наличие тромбоза в анамнезе является наиболее значимым индивидуальным фактором риска при беременности, хотя абсолютный риск рецидива ВТЭО во время

Таблица 1. Рекомендуемые дозы антикоагулянтов на основе рекомендаций «Профилактика венозных тромбозов и осложнений беременности» МЗ РФ 2014

Масса тела (кг)		Эноксапарин	Надропарин	Дальтапарин
Профилактические дозы**	<50	20 мг ежедневно	2500 Ед ежедневно	2850 Ед ежедневно
	50–90	40 мг ежедневно	5000 Ед ежедневно	5700 Ед ежедневно
	91–130	60 мг ежедневно*	7500 Ед ежедневно	7600 Ед ежедневно
	131–170	80 мг ежедневно*	10000 Ед ежедневно	9500 Ед ежедневно
	>170	0,6 мг/кг/сут*	75 Ед/кг/сут*	86 Ед/кг/сут*
Высокая профилактическая (промежуточная доза) при массе тела 50–90 кг		40 мг каждые 12 ч	5000 Ед каждые 12 ч	5700 Ед каждые 12 ч
Терапевтическая доза***		1 мг/кг/12 ч до родов 1,5 мг/кг/24 ч после родов	100 Ед/кг/12 ч до родов; 200 Ед/кг/24 ч после родов	86 Ед/кг/12 ч до родов и после родов

*Доза может быть разделена на две

**Если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы

***При дефиците АТ-III могут потребоваться более высокие дозы антикоагулянтов

беременности остается противоречивым. В современных исследованиях он колеблется от 2,4% [28] до примерно 6% в проспективных исследованиях на большем объеме беременных [29]. В целом риск в проспективных и ретроспективных исследованиях не превышает 10%.

Некоторые исследователи считают более низким риск рецидива ВТЭО в подгруппе женщин без тромбофилии, последующие исследования не смогли подтвердить эти выводы. В настоящее время считают, что тромбофилия увеличивает риск первого ВТЭ события. В то же время если у женщины первый эпизод ВТЭО был связан с приемом эстрогенов или беременностью, то у нее имеется более высокий риск в данную беременность [30].

Особую проблему представляет родоразрешение беременных, получающих антикоагулянтную терапию. Длительная отмена АК может увеличить риск ВТЭО, осо-

бенно если предыдущее событие имело место за 2–4 нед. до родов. Родоразрешение на фоне приема АК приводит к повышению риска гематом, кровотечений и невозможности использования региональной анестезии. Частота послеродовых кровотечений (>500 мл) на фоне приема АК в терапевтических или профилактических дозах составила 0,94–1,9%, раневых гематом – 0,61% [31, 32]. Оптимальным представляется родоразрешение с созданием «терапевтического окна» на это время и продолжением приема АК после родов. Идеального решения, к сожалению, нет. Поэтому многие клиники практикуют индукцию родов и плановое кесарево сечение или инструктируют пациенток о прекращении инъекций АК, если те считают себя вступающими в роды.

Таким образом, женщины имеют повышенный риск ВТЭО во время беременности и в послеродовой период.

Таблица 2. Оценка риска ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде (модифицированная) (RCOG Green-top Guideline No. 37a)

Анамnestические данные:	Баллы
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
Соматические факторы:	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение ИМТ > 30	1
Варикозное расширение вен ног	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет I типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия)	2
Акушерско-гинекологические факторы:	Баллы
Роды в анамнезе ≥ 3	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 часов)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (более 4 суток)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде	2
Послеродовое кровотечение >1 литра, требующее гемотрансфузии	1
Преэклампсия	1
Тяжелая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
IV Тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит АТIII, протеина S и C)	3
Итого	

Умеренный (2 балла) – перемежающаяся пневмокомпрессия (ППК), низкомолекулярные гепарины (НМГ) в течение 6–7 дней.
Высокий и очень высокий (более 3 и > баллов) – ППК, НМГ (в течение 6 недель после родов).

Лечение и профилактика в этой популяции затруднены из-за необходимости учитывать при принятии решений состояние не только женщины, но и плода. Объем знаний о факторах риска ВТЭО (используя шкалу оценки риска ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде, табл. 2), безопасном и эффективном использовании АК во время беременности и в послеродовый период постоянно возрастает, поэтому мы должны ориентироваться на научно обоснованные данные

современных доказательных исследований. Вместе с тем, принимая решение о медикаментозной профилактике АК, мы должны обеспечить возможность информированного участия самой пациентки в этом процессе, учитывая риски и потенциальную пользу от нашего вмешательства.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 697–706.
- Bates MS, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 92–128.
- Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбозмболий в акушерстве и гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 11(5): 98–101. / Ozolina LA. Prevention of venous thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynaecology. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 11 (5): 98–101.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 632–637.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester Study. *Arch Intern Med*, 1991, 151: 933–938.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 697–706.
- Gherman RB, Goodwin TM, Leung B et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 94: 730–734.
- Chisaka H, Utsunomiya H, Okamura K, et al. Pulmonary thromboembolism following gynecologic surgery and cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 84: 47–53.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1307–1315.
- Королева Н.С., Мурашко А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*, 2014, 1(2): 41–43. / Koroleva NS, Murashko AV. Anticoagulation therapy during pregnancy. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii Im. V.F. Snegireva*, 2014, 1 (2): 41–43.
- Мурашко А.В. Профилактика венозных тромбозмобических осложнений у беременных. *Гинекология*, 2008, 10(4): 71–74. / Murashko AV. Prevention of venous thromboembolic events in pregnancy. *Ginekologiya*, 2008, 10 (4): 71–74.
- Chan WS, Rey E, Kent NE, VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(6): 527–553.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. 2015. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>. Accessed 10 June 2015.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e691S–e736S.
- Keaton C, Akl EA, Comerota A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S–e494S.
- Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбозмобических осложнений в хирургической практике. *Consilium Medicum*, 2006, 8(7): 78–80. / Kirienko AI, Leontyev SG, Lebedev IS, Seliverstov EI. Prevention of venous thromboembolic events in surgical practice. *Consilium Medicum*, 2006, 8 (7): 78–80.
- Профилактика венозных тромбозмобических осложнений в акушерстве и гинекологии. МЗ РФ, 2014. / Prevention of venous thromboembolic events in obstetrics and gynaecology, Ministry of Health of the Russian Federation, 2014.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Немировский В.Б., Гадаева З.К., Акиншина С.В. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2013, 33(6): 99–109. / Makatsaria AD, Bitsadze VO, Khizroeva D.H., Nemirovsky VB, Gadaeva ZK, Akinshina SV. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and thromboses in anamnesis. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2013, 33 (6): 99–109.
- Khalafallah AA, Ibraheem ARO, Qiong Yue Teo, AlBarzan AM, Parameswaran R, Hooper E, Pavlov T, Dennis AE, Hannan T Clinical Study. Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. *Hindawi Publishing Corporation ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2014, 2014: Article ID 381826.
- Carroll R, Rebarber A, Booker W, Fox N, Saltzman D, Lam-Rachlin J & Gupta S Double versus single thrombophilias during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017 Jul 16: 1–4.
- Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, Brienza L, Barbati G, Romanini E, Gioia S, Cirese E Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2010 October, 36(Issue 5): 996–1002.
- Hassouna A, Allam H. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: a systematic review of the literature (2000–2009). *J Coagul Disorders*, 2010, 2: 81–88.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*, 2006, 95: 949–957.
- Tang A-W, Greer I. A systematic review on the use of the new anticoagulants in pregnancy. *Obstet Med*, 2013, 6: 64–71.
- Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, Tower C, Hay CR, Bullough S, Byrd L. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol*, 2014. doi: 10.1111/bjh.13147.
- 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, 11: 270–281.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Metaanalysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*, 2006, 144(9): 673–684.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Keaton C et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Eng J Med*, 2000, 343: 1439–1444.
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio MP et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*, 2006, 135: 386–391.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 949–954.
- Greer IA, Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005, 106: 401–407.
- 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, 11: 270–281.

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ:

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

Статья посвящена проблеме хирургического лечения и профилактики рецидивов внутриматочных синехий (ВС) и крайней их формы – синдрома Ашермана. Актуальность ВС характеризуется высокой частотой бесплодия, привычного невынашивания, аменореи и гипоменструального синдрома. В статье описаны принципы ведения больных с ВС, особенности их хирургического лечения и профилактики рецидивов заболевания. Приведены собственные клинические данные, обобщающие опыт лечения 64 женщин с ВС. Всем больным был выполнен гистероскопический адгезиолизис. В послеоперационном периоде 48 женщинам (I группа) в полость матки вводился противоспаечный барьер на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы – Антиадгезин. Группу контроля (II группа) составили 16 женщин, которым Антиадгезин не вводили. В результате проведенного исследования было выявлено, что среди пациенток I группы констатированы значительно меньшее количество рецидивов ВС, а также достоверно большее число случаев наступившей беременности. Таким образом, для комплексного лечения пациенток с ВС решающее значение имеют не только бережное и полное рассечение спаек, но и активный послеоперационный реабилитационный период, включающий профилактику рецидива адгезиогенеза при помощи внутриматочного введения противоспаечных барьеров.

Ключевые слова: внутриматочные синехии, синдром Ашермана, гистероскопия, адгезиолизис, рассечение спаек, противоспаечный барьер, Антиадгезин.

T.A. MAKARENKO, MD, D.E. NIKIFOROVA, I.O. ULYANOVA, PhD in medicine,
Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

INTRAUTERINE SINECHIA: FEATURES OF SURGICAL TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENCE

The article is devoted to the issues of surgical treatment and prevention of recurrence of intrauterine sinechia (IUS) and its severe condition Asherman syndrome. The topicality of the IUS is characterized by a high incidence of infertility, common miscarriage, amenorrhea and hypomenstrual syndrome. The article describes the principles for management of patients with IUS, the features of surgical treatment and the prevention of recurrence of the disease. The authors present their own clinical data summarizing the experience in treating 64 women with IUS. All patients underwent a hysteroscopic adhesiolysis. In the postoperative period, 48 women (group 1) received an adhesion barrier based on hyaluronic acid and carboxymethylcellulose – Antiadhesin injected into the cavity of the uterus. 16 women (control group 2) did not receive Antiadhesin. The study showed that significantly fewer relapses and a significant increase in commenced pregnancy were detected among patients in group 1. As can be seen from the above, not only the careful and complete dissection of the adhesions, but also the active postoperative rehabilitation period, which includes the prevention of relapsing adhesiogenesis using intrauterine injections of adhesion barriers, is crucial for the comprehensive treatment of patients with IUS.

Keywords: intrauterine sinechia, Asherman syndrome, hysteroscopy, adhesiolysis, adhesiotomy, adhesion barrier, Antiadhesin.

Внутриматочные синехии (ВС) (греч. *sinechiae* – слипание) – спайки, ведущие к частичной или полной облитерации полости матки и/или цервикального канала соединительной тканью.

Впервые ВС, возникшие после выскабливания полости матки, были описаны в конце XIX в. Heinrich Fritsch, но их клиническую значимость доказал Asherman в 1948 г. на примере пациентки с вторичной аменореей после травматичных родов [1]. В настоящее время термин «синдром Ашермана» является собирательным понятием и часто используется в случаях диагностики любых видов ВС. Несмотря на то, что о ВС известно больше века, эта проблема до сих пор остается нерешенной, в связи с чем продолжается разработка способов профилактики, диагностики и лечения данной патологии.

Актуальность ВС связана с высокой частотой бесплодия, привычного невынашивания, аменореи и гипоменструаль-

ного синдрома при данной патологии [2]. Так, доля ВС у пациенток с нарушениями менструального цикла и репродуктивными потерями в анамнезе составляет от 2,8% до 45,5% [3]. В связи с развитием инновационных методов обработки изображения при гистероскопии, которая является «золотым стандартом» диагностики ВС, частота этого заболевания неуклонно растет и достигает 22% среди бесплодных пар [4–6]. Кроме того, в последнее время с ВС связывают нарушение процессов имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), рост числа преждевременных родов, преждевременный разрыв плодных оболочек, аномальную локализацию плаценты и неправильное положение плода [7].

На сегодняшний день формирование ВС наиболее часто связывают с повреждением базального слоя эндометрия, наступившим в результате различных внутриматочных вмешательств [8]. Наиболее частой причиной развития

адгезивного процесса в полости матки являются выскабливания ее слизистой по поводу прервавшейся или неразвивающейся беременности, а также осложнений послеродового периода. Однако в связи с появлением новых внутриматочных операций, выполняемых по поводу субмукозных миоматозных узлов, полипов, аномалий развития матки и т. д., в настоящее время в клинической практике стоит выделять и эту группу пациенток, предрасположенных к формированию ВС [9–11]. Наложение компрессионных швов при послеродовом кровотечении в последующем также способствует развитию ВС [12].

Ряд авторов утверждают, что критический период, в течение которого появляются спайки, – от 3 до 5 дней после операции [13]. Этот процесс усиливается рядом факторов, которые нарушают физиологический фибринолиз: ишемия, посттравматическое воспаление, наличие крови, инородные тела [14]. Спайки могут вовлекать различные слои как эндометрия, так и миометрия. Во многих случаях передняя и задняя стенки матки адгезируются между собой, в других случаях спайки образуются только локально. Количество спаек определяет степень тяжести процесса: легкая, умеренная или тяжелая. ВС могут быть тонкими или плотными, фиброзированными.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения ВС является гистероскопия. При гистероскопии синехии определяются как белесоватые бессосудистые тяжи – сращения между стенками матки различной плотности и протяженности, нередко уменьшающие объем полости матки, а иногда полностью ее облитерирующие. Синехии могут располагаться также в цервикальном канале, вызывая его заращение и препятствуя доступу в полость матки и оттоку содержимого из нее. Нежные синехии выглядят как тяжи бледно-розового цвета в виде паутины, иногда видны проходящие в них сосуды. Более плотные сращения определяются как плотные белесоватые тяжи, располагающиеся, как правило, по боковым стенкам, реже – по центру полости матки. Множественные поперечные синехии обуславливают частичное заращение полости матки с множеством полостей различной величины в виде углублений (отверстий). Иногда эти отверстия ошибочно принимают за устья маточных труб [15].

Ведение пациенток с ВС включает несколько этапов:

1. Хирургическое лечение (адгезиолизис).
2. Профилактика рецидивов (использование внутриматочных устройств, противоспаечных барьеров).
3. Восстановление эндометрия (циклическая гормонотерапия, физиолечение, внутриматочное введение кавитированных растворов и т. д.) в течение 2–3 менструальных циклов.
4. Послеоперационная оценка состояния полости матки (через 2–3 мес. после разрушения синехий по окончании проведения реабилитационных мероприятий): УЗИ, гистеросальпингография, контрольная офисная гистероскопия.

Первым этапом лечения ВС является проведение операционной гистероскопии с целью рассечения спаек под визуальным контролем. Разделение синехий в зависимости от их плотности производится тубусом гистероскопа,

эндоскопическими ножницами, щипцами (5 Шр), гистерорезектоскопом, лазером. Однако наиболее благоприятным способом разделения спаек считается механический, т. е. использование высоких энергий связано с потенциальным риском термического повреждения интактного эндометрия [16]. Категорически не рекомендуется использование слепого кюретажа с целью разрушения ВС в связи с высоким риском дополнительного травмирования уже поврежденного эндометрия и развития рецидива спаечного процесса.

При выполнении гистероскопии у пациенток с ВС можно выделить ряд технических особенностей:

1. Проводя гистероскопию при подозрении на ВС, не следует предварительно зондировать полость матки и расширять цервикальный канал. Выполнять гистероскопию целесообразно по технологии «no-touch» по S. Betocchi при помощи тонкого офисного гистероскопа с операционным каналом для хирургических инструментов.
2. Гистероскоп вводят в цервикальный канал под контролем зрения с постоянной подачей жидкости под давлением для расширения полости матки.
3. Если в цервикальном канале определяются синехии, их постепенно разрушают при помощи гидравлической препаровки, ножниц или щипцов.
4. В дальнейшем при диагностической гистероскопии определяют вид и протяженность синехий, степень заращения полости матки, обследуют область устьев маточных труб. При помощи гистероскопических микроинструментов постепенно проводят разрушение ВС. В случае тяжелых фиброзированных сращений офисный гистероскоп меняют на гистерорезектоскоп (после предварительного расширения цервикального канала) и проводят адгезиолизис при помощи электрической энергии.
5. При тяжелой степени ВС операцию целесообразно выполнять под контролем УЗИ и/или лапароскопии.

Очень важно, чтобы во время адгезиолизиса была восстановлена полость матки в своих нормальных размерах и сохранены островки эндометрия, за счет которых происходит его регенерация. Использование хирургической офисной гистероскопии с микроинструментами, а в случае необходимости – биполярной электроэнергии гистерорезектоскопа в соответствии с концепцией «See and treat» [17, 18], при условии дополнительного ультразвукового или лапароскопического контроля в сложных клинических случаях позволяет выполнять диагностику и бережное лечение ВС.

Однако даже после самого грамотного (бережного и тщательного) разрушения ВС риск рецидивов остается высоким. В среднем частота рецидивирования легких и умеренных синехий в совокупности составляет около 30%, тяжелых – в 2 раза больше (62,5%) [19]. Так как рецидив ВС наступает в раннем послеоперационном периоде, наиболее важное значение имеет профилактика этого заболевания именно в течение первых дней после операции.

В литературе имеются указания на высокую эффективность различных методик профилактики рецидивов адгезивного процесса в полости матки. Среди них: использование различных внутриматочных устройств, катетера Foley,

а также введение в полость матки разнообразных лекарственных препаратов и противоспаечных барьеров [20, 21].

Некоторые авторы для профилактики рецидива ВС предлагают введение в полость матки гелеобразных наполнителей (противоспаечных барьеров), препятствующих контакту травмированных стенок матки и образованию спаек. В систематическом обзоре A. Di Spiezo Sardo et al. представлено, что гелевые барьеры оказывают существенное клиническое влияние на профилактику ВС за счет высокого адгезионного эффекта и длительного пребывания на поврежденной поверхности [22].

В последние десятилетия в гинекологии в качестве профилактики интраперитонеальных и внутриматочных спаек стали широко применяться гиалуроновая кислота (ГК) и ее производные. ГК является одним из самых распространенных компонентов в ткани человека и участвует во многих биологических функциях, таких как механическая поддержка, клеточная миграция и пролиферация [23]. Исследованиями многих авторов доказана эффективность использования ГК в качестве профилактики внутриматочных адгезий в основной группе по сравнению с контрольной, где не использовался ни один из методов противорецидивной терапии [24]. Механизм действия ГК реализуется на очень ранней стадии спайкообразования (первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, а также путем ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани. Период полураспада ГК в организме – около 1–3 дней, она полностью расщепляется в организме ферментом гиалуронидазой в течение 4 сут.

В рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии по применению противоспаечных средств в акушерстве и гинекологии (RCOG, Великобритания, 2013) указано, что все виды хирургических операций на органах брюшной полости и малого таза приводят к спаечному процессу. Это является основанием для использования противоспаечных средств во время хирургических вмешательств, в т. ч. внутриматочных. При этом наиболее эффективными противоспаечными средствами в акушерстве и гинекологии признаны производные ГК [25]. Американская ассоциация лапароскопических хирургов-гинекологов (AAGL, 2013) рекомендует после проведения любых внутриматочных вмешательств применять барьер-

ные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит ГК [26].

Многие современные противоспаечные гелевые барьеры созданы на основе другого антиадгезивного компонента – карбоксиметилцеллюлозы, которая представляет собой медленно рассасывающийся простой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты с высокой молекулярной массой (350 000 Да), который хорошо растворяется в воде, образуя гель, способный отделять серозные поверхности в течение периода регенерации тканей, действует как синтетический механический барьер. Механизм действия реализуется еще и за счет уменьшения активности фибробластов и предотвращения депонирования фибрина на поврежденной серозной поверхности, также замедляется движение клеток, направляющихся в очаг воспаления. В хирургии служит в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия ГК на поверхности ткани. Элиминируется путем постепенного лизиса и поглощения фрагментов макрофагами.

Комбинация высокоочищенной натриевой соли ГК и карбоксиметилцеллюлозы в виде геля Антиадгезин® («Генъюэл Ко Лтд», Корея) предназначена для профилактики спайкообразования после любых операций на органах и тканях, где имеется такой риск, в т. ч. после внутриматочных вмешательств [27]. Терапевтический эффект геля Антиадгезин® связан с созданием искусственного временного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. После аппликации геля в области операционного поля он прилипает к анатомическим поверхностям, не растекаясь, и образует вязкое смазывающее покрытие, которое обеспечивает скольжение соседних поврежденных поверхностей и предупреждает их слипание. Антиадгезин® является биodeградируемым покрытием, которое разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, продолжающийся в течение 7 дней, не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации. После применения гель полностью рассасывается. Данный противоспаечный гель обладает рядом важных характеристик: он прост в использовании, безопасен и инертен (не является очагом инфекции, фиброза, ангиогенеза и пр.), снабжен очень удобным для внутриматочного введения тонким аппликатором.

Таблица 1. Жалобы больных обследуемых групп с ВС

Данные анамнеза и жалобы	I группа обследуемых (n = 48) Абс., %	II группа обследуемых (n = 16) Абс., %	Достоверность различий, p
Вторичная аменорея	4 (8,3%)	2 (12,5%)	p > 0,05
Гипоменструальный синдром	22 (45,8%)	7 (43,8%)	p > 0,05
Дисменорея	11 (22,9%)	2 (12,5%)	p > 0,05
Вторичное бесплодие	34 (70,8%)	11 (68,8%)	p > 0,05
Невынашивание беременности	8 (16,7%)	3 (18,8%)	p > 0,05

Таблица 2. Данные анамнеза у больных обследуемых групп с ВС

Данные анамнеза и жалобы	I группа обследуемых (n = 48) Абс., %	II группа обследуемых (n = 16) Абс., %	Достоверность различий, p
Выскабливание полости матки	48 (100%)	16 (100%)	p > 0,05
Неудачные попытки ЭКО	20 (41,7%)	6 (37,5%)	p > 0,05
Гистероскопия, адгезиолизис	11 (22,9%)	4 (25%)	p > 0,05

Материал и методы. Нами был проведен анализ результатов лечения 64 больных с ВС, прооперированных по поводу данной внутриматочной патологии. Больные были ретроспективно разделены на две клинические группы. Группу I составили 48 женщин, которым в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидива развития ВС в полость матки вводился противоспаечный барьер Антиадгезин® (за период с 2016 по февраль 2018 г.). В группу II были включены 16 больных, которым противоспаечный барьер не вводили (период наблюдения с 2014 по 2016 г.). По характеру жалоб и особенностям анамнеза среди женщин I и II групп достоверных различий выявлено не было (табл. 1, 2).

Таким образом, больные с ВС наиболее часто обращались с жалобами на гипоменструальный синдром и вторичное бесплодие.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у всех больных с ВС в анамнезе имели место выскабливания слизистой полости матки по поводу различной патологии (остатки частей последа в послеродовом периоде, прерывание беременности, в т. ч. неразвивающейся), а у каждой пятой в анамнезе уже проводились гистероскопия или гистерорезектоскопия с рассечением ВС и неоднократные курсы консервативной терапии с целью реабилитации эндометрия.

Выраженность патологического процесса в полости матки определялась нами во время проведения офисной гистероскопии согласно классификации Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (ESH, 1989). При этом использовался офисный хирургический гистероскоп B.I.O.H. (Karl Storz). По степени тяжести ВС выделенные нами группы больных были сопоставимыми.

Во время гистероскопии всем пациенткам произведен адгезиолизис преимущественно при помощи гистероскопических ножниц (5Шр), введенных в операционный канал офисного гистероскопа B.I.O.H. (Karl Storz). Только у 6 женщин (5 больных I группы и 1 – II группы) дополнительно произведена резекция ВС при помощи биполярного гистерорезектоскопа (Karl Storz) в связи с наличием очень плотных фиброзированных синехий. У 3 больных ввиду выраженного спаечного процесса в полости матки был применен лапароскопический контроль, у 2 – ультразвуковой. Сразу по окончании операции всем пациенткам I группы внутриматочно вводился противоспаечный гель Антиадгезин®. В связи с выраженной степенью адгезивного процесса в полости матки 25 (52,1%) больным I группы в послеоперационном периоде было продолжено введение данного противоспаеч-

ного барьера амбулаторно еще 1–3 раза с интервалом в 3–5 дней (табл. 3).

Результаты исследования. Через 2 мес. после рассечения ВС всем больным была выполнена контрольная офисная гистероскопия. Уже на догоспитальном этапе было выяснено, что восстановление менструальной функции наблюдалось у большинства больных. У 3 пациенток (2 – из I группы и 1 – из II группы), имевших до операции вторичную аменорею, в послеоперационном периоде отмечены регулярные, но скудные менструалоподобные реакции. Дисменорея сохранялась лишь у 2 женщин II группы.

У всех больных I группы во время контрольной гистероскопии визуализировалась полость матки достаточного объема. Наличие рецидива ВС было диагностировано лишь у 4 (8,3%) пациенток I группы: у 1 женщины с исходно III степенью заболевания, у 2 – с исходно IV степенью и у 1 – с Va степенью. При этом во всех случаях рецидива спайки были единичными (I степени по классификации ESH, 1989) и легко разрушались тубусом гистероскопа. Во II группе рецидив ВС имел место у 5 (31,3%) больных (p = 0,038): у 2 (12,5%) больных с исходно IV степенью заболевания и у 3 (18,8%) – с исходно III степенью, при этом у 1 больной визуализировалась «туннелированная» матка, что является крайне неблагоприятным вариантом течения заболевания.

Таким образом, рецидив ВС мы наблюдали значимо чаще среди пациенток, которым в послеоперационном периоде противоспаечный барьер не вводился, а также у женщин с исходно тяжелыми формами заболевания. Этот факт необходимо учитывать при проведении профилактических и реабилитационных мероприятий пациенткам с данной патологией, пролонгируя частоту внутриматочного введения противоспаечного барьера.

Следует отметить, что при морфологическом исследовании биоптата эндометрия, взятого во время контроль-

Таблица 3. Степень тяжести ВС у женщин обследуемых групп (по классификации ESH)

Степень тяжести ВС	I группа обследуемых (n = 48) Абс., %	II группа обследуемых (n = 16) Абс., %	Достоверность различий, p
I	1 (2,1%)	2 (12,5%)	p > 0,05
II	22 (45,8%)	5 (31,3%)	p > 0,05
III	19 (39,6%)	7 (43,8%)	p > 0,05
IV	5 (10,4%)	2 (12,5%)	p > 0,05
Va	1 (2,1%)	–	p > 0,05

Таблица 4. Количество и частота введения противоспаечного геля Антиадгезин® у пациенток I группы с различной степенью ВС

Степень ВС (по ESH)	Количество введений	Частота введений
I	№ 1	Сразу после операции
II	№ 2	Сразу после операции и через 5 дней после нее
III	№ 3	Сразу после операции и каждые 4–5 дней после нее
IV	№ 4	Сразу после операции и каждые 3–4 дня после нее
Va	№ 4	Сразу после операции и каждые 3–4 дня после нее

Таблица 5. Исходы репродуктивной функции у больных обследуемых групп с ВС

	I группа обследуемых (n = 48) Абс., %	II группа обследуемых (n = 16) Абс., %	Достоверность различий, p
Беременность	16 (33,3%)	3 (18,8%)	p = 0,041
Роды	5 (10,4%)	1 (6,3%)	p > 0,05
Неразвивающаяся беременность	3 (6,3%)	1 (6,3%)	p > 0,05
Самопроизвольный выкидыш	3 (6,3%)	1 (6,3%)	p > 0,05
Прогрессирующая беременность	5 (10,4%)	–	p > 0,05

ной офисной гистероскопии, в 100% случаев были вновь описаны признаки хронического эндометрита. Это еще раз свидетельствует о наличии серьезных морфологических нарушений в структуре слизистой матки у больных с ВС и диктует необходимость проведения в послеоперационном периоде комплекса реабилитационных мероприятий продолжительностью не менее 2–3 менструальных циклов. С этой целью могут применяться: циклическая гормональная терапия, средства, улучшающие кровообращение и стимулирующие ангиогенез. При инфекционной этиологии ВС выполняется бактериологическое исследование мазков и материалов вакуумной биопсии, проводится антибактериальная терапия. Кроме того, в целях успешной регенерации эндометрия в литературе

описан опыт применения физиопроцедур, орошения полости матки растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, гидролизата плаценты человека, тромбоцитарного колониестимулирующего фактора роста, эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток [28–31].

Все наблюдаемые нами больные в послеоперационном периоде в течение 2 мес. получали комплексную реабилитационную терапию, включавшую антибиотики (по показаниям), циклическую гормонотерапию, физиолечение. Как видно из данных, представленных в таблице 5, у женщин I группы беременность наступила значительно чаще (p = 0,041) – у каждой третьей больной. При этом у 7 пациенток беременность была спонтанной, в 8 случаях наступила в результате ЭКО. В данный момент 8 обследуемым I группы проводятся реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде, 4 женщины вступили в циклы ЭКО.

Таким образом, для комплексного лечения пациенток с ВС решающее значение имеют не только бережное и полное рассечение спаек, но и активный послеоперационный реабилитационный период, включающий профилактику рецидива формирования спаек (за счет проведения при необходимости антибактериальной или противовирусной терапии, а также внутриматочного введения противоспаечных барьеров), мероприятия, направленные на восстановление рецептивности эндометрия и его полноценной функции. Применение противоспаечного геля на основе ГК и карбоксиметилцеллюлозы в комплексе с гормональным лечением является современным инновационным методом профилактики внутриматочного спайкообразования с высоким процентом успешности. При этом необходимо учитывать тяжесть адгезивного процесса в полости матки. Мы считаем целесообразным включение в комплекс послеоперационных реабилитационных мероприятий повторное внутриматочное введение противоспаечного барьера Антиадгезин® пациенткам с тяжелой степенью ВС. При этом частота и кратность его применения должны быть индивидуальными – в зависимости от особенностей анамнеза, морфологической структуры биоптата эндометрия, а также степени спаечного процесса.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение клеточных и молекулярных аспектов регенерации эндометрия, а также на разработку мер профилактики первичных и повторных послеоперационных ВС [9].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asherman J.G. Traumatic intra-uterine adhesions. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, 1950, 57(6): 892–896.
2. Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg*, 2009, 6: 197–211.
3. March CM. Management to Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online*, 2011, 23: 63–76.
4. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril*, 2008, 89: 759–779.
5. Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg*, 2009, 6: 197–211.
6. Van Herendae BJ. Treatment of intra-uterine adhesions. Invited presentations and presentations by organisations and societies.

- International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 119(5): 161-160.
7. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC: Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril*, 2008, 89: 759-779.
 8. Новикова П.В. Возможности использования стволовых клеток различного происхождения в терапии синдрома Ашермана в эксперименте. *Журнал акушерства и женских болезней, Спецвыпуск*, 2017, LXVI, Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» 15-17 июня 2017 г.: 132-133. /Novikova PV. Therapeutic potential of stem cells of various origins in Asherman syndrome therapy in the experiment. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney, Special Issue*, 2017, LXVI, National Congress Discussion Issues of Modern Obstetrics, June 15-17, 2017: 132-133.
 9. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ*, 2017, 12: 895-899. / Popov AA, Mannnikova TN, Aliyeva AS, Fedorov AA, Bepalova AG. Intrauterine synechia: a century later. *RMJ*, 2017, 12: 895-899.
 10. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н., Новрузова Н.Х. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2016, 15(6): 52-60. /Davydov AI, Strizhakov AN, Novruzova NK. Complications of operative hysteroscopy: prevention and treatment. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2016, 15 (6): 52-60.
 11. Takai IU, Kwayabura AS, Ugwa EA, Idrissa A, Obed JY, Bukar MA. 10-year review of the clinical presentation and treatment outcome of Asherman's syndrome at a center with limited resources. *Ann Med Health Sci Res*, 2015, 5(6): 442-446.
 12. Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, Aly RT. Risk of postpartum uterine synechia following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust N Z J ObstetGynaecol*, 2013, 53(1): 37-45.
 13. Renier D, Bellato P, Bellini D et al. Pharmacokinetic behavior of ACP gel, an autocrosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration. *Biomaterials*, 2005, 26(26): 53-68.
 14. Pellicano M, Guida M, Zullo F et al. Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginiscopy hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study. *FertilSteril*, 2003, 79: 418-421.
 15. Stefanescu A, Marinescu B. Diagnostic hysteroscopy – a retrospective study of 1545 cases. *Maedica (Buchar)*, 2012, 7(4): 309-314.
 16. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 27(11): 118.
 17. Panayotidis C, Weyers S. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? *Gynecological surgery*, 2009, 6(3): 197-211.
 18. Jones K. Ambulatory gynaecology: a new concept in the delivery of healthcare for women. *Gynecological Surgery*, 2006, 3(3): 153-156.
 19. Chinese Society of Obstetrics and Gynecology; Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and management of intrauterine adhesions in China. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi*, 2015, 50(12): 881-887.
 20. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1995, 22: 491-505.
 21. Amer MI, El Nadim A, Hassanein K. The role of intrauterine balloon after operative hysteroscopy in the prevention of intrauterine adhesion: a prospective controlled study. *MEFS J*, 2005, 10: 125-129.
 22. Di SpiezioSardo A., Calagna G., Scognamiglio M., O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 182-192.
 23. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P: Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 19: CD001298.
 24. Mais V, Cirronis MG, Peiretti M, Ferrucci G, Cossu E, Melis GB. Efficacy of autocrosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160: 1-5.
 25. The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology, RCOG. *Scient Impact Paper*, 2013, 39: 6.
 26. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechia. 2013: 8.
 27. Справочник лекарств РЛС. Антиадгезин гель противоспаечный рассасывающийся стерильный. http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm.
 28. Wamsteker K, Blok SD. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In: Sutton C, Diamond M, editors. *Endoscopic Surgery for Gynecologists*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1993.
 29. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18(3): 258-263.
 30. Preutthipan S, Linasmita V. Reproductive outcome following hysteroscopy of intrauterine adhesions: a result of 65 cases at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai*, 2000, 83(1): 42-46.
 31. March C, Israel R. Intrauterine adhesions secondary to elective abortion. Hysteroscopic diagnosis and management. *Obstet Gynecol*, 1976, 48(4): 422-429.

ИННОВАЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Противоспаечный гель с уникальным составом¹ при хирургических операциях в акушерстве и гинекологии

Антиадгезин®



РФ № РЗН 2015/2449 от 07.04.2016

Антиадгезин® – современное средство для профилактики спаикообразования



- биосовместимый
- биodeградируемый
- стерильный
- апиrogenный
- нетоксичный
- не вызывает иммунной реакции

Гиалуроновая кислота

Карбоксиметилцеллюлоза

Регистрация

¹единственный противоспаечный барьер с данным составом, зарегистрированный в РФ, согласно базе <http://www.roszdravnadzor.ru>, декабрь 2015
Заказ продукции: АО «Нижфарм», 119017, Москва, ул. Б. Ордынка д. 44, к. 4. Тел./факс (495) 783 13 03 (доб. 12117), www.stada.ru

Genewel
a Dongsung Company

STADA

 **www.med-sovet.pro**

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

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



ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующ-

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.