

Клайра



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Контрацепция в гармонии с женской природой

Максимальная
физиологичность*

Отличная
переносимость**

Легкие
менструации**

Клайра®
Международное непатентованное наименование или группировочное название Диенгест + Эстрадиола валерат.
Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диенгеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диенгеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.
Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.
Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбозмболии легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт 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, гипергомоцистемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (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 к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозмболий: курение; ожирение; дислипотеинемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период.
Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области ладоней носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, болезненность сосков, боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.
Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 20.11.2015. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия
Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу – эстрадиол полностью биоидентичен натуральному
Patek S. et al. Bleeding Patterns and cycle control with novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13(1): 94-5 (abstract plus poster presentation at the 10th Congress of the European society of contraception: 2008 Apr 30-May 3, Prague, Czech Republic
**Jensen et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2013; 18:274-283



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №2 (2016) • АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Реклама

L.RU.MKT.WH.12.2015.0697

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.



3 мг дроспиренон + 0,03 мг этинилэстрадиол

Спасибо, что
Вы с нами!



Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспиреноном

Планируй
незапланированное



ГЕДЕОН РИХТЕР

e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама



мой выбор...

мои планы...

МОЯ ЖИЗНЬ...

твой классический выбор!®
Бонадэ

- ВЫСОКАЯ КОНТРАЦЕПТИВНАЯ НАДЕЖНОСТЬ И КОНТРОЛЬ ЦИКЛА¹⁻³
- УМЕРЕННАЯ АНТИАНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ²
- АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЭНДОМЕТРИЙ⁴

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Регистрационный номер: ЛП-002523.

Международное непатентованное название: диенгест + этинилэстрадиол.

Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (гестаген + эстроген).

Код АТХ: G03 AA.

Показания к применению

- Контрацепция (предупреждение нежелательной беременности).

- Лечение акне легкой и средней степени тяжести у женщин, нуждающихся в контрацепции, при неэффективности других методов лечения (местное лечение или применение системных антибиотиков).

Противопоказания

- Тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда).

- Состояния, предшествующие тромбозу (в том числе стенокардия) в настоящее время или в анамнезе.

- Цереброваскулярная болезнь: инсульт, транзиторные ишемические атаки в настоящее время и в анамнезе.

- Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в том числе осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца, тяжелая дислипотеинемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое

вмешательство, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства на нижних конечностях и органах малого таза, нейрохирургические вмешательства, курение в возрасте старше 35 лет.

- Врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (резистентность к активированному протеину С (включая фактор 5 Лейдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антител к фосфолипидам (антикардиолипину, волчаночный антикоагулянт)).

- Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе.

- Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.

- Панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе.

- Печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей печеночных ферментов), в том числе синдромы Ротора и Дубина-Джонсона.

- 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 к любому из компонентов препарата Бонадэ®.

- Непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

- Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²).

- Обширная травма.

Препарат Бонадэ® не предназначен для применения у мужчин.

Способ применения и дозировка: внутрь по 1 таблетке в сутки, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, в одно и то же время каждый день, принимают в течение 21 дня без перерыва по схеме, указанной на блистере. В течение следующих 7 дней таблетки не принимают. После 7-дневного перерыва, на 8-й день, начинают прием таблеток из новой упаковки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Некоторые лекарственные средства могут снижать эффективность препарата Бонадэ®. К ним относятся препараты, используемые для лечения:

- эпилепсии;

- туберкулеза;

- антибиотиков для лечения некоторых других инфекционных заболеваний;

- лекарственных средства на основе зверобоя продырявленного.

В некоторых случаях врач может рекомендовать вам дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (презерватив).

Особые указания: перед первым назначением или

возобновлением приема препарата Бонадэ® необходимо собрать подробный анамнез и провести медицинский осмотр с учетом противопоказаний, особых указаний и мер предосторожности. Обследование необходимо регулярно повторять.

Побочные явления (указаны только частые и серьезные, см. полную инструкцию по применению)

Головная боль, ишемический инсульт, венозные и артериальные тромбозы и тромбоэмболии, боль в молочных железах, ощущение дискомфорта, нарушения толерантности к глюкозе или влияния на периферическую инсулинорезистентность, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), усиление симптомов ангионевротического отека у женщин с наследственным ангионевротическим отеком, панкреатит, холецистит.

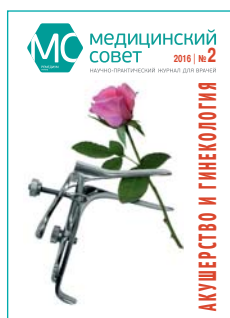
Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, применяющих КОК (к которым относится препарат Бонадэ®), повышена весьма незначительно. Причинно-следственная связь возникновения рака молочной железы с применением КОК не установлена.

Передозировка: сведений о серьезных побочных эффектах от передозировки не зарегистрировано, следует проводить симптоматическое лечение.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг + 0,03 мг.

По 21 таблетке в 1 или 3 блистера из ПВХ/ПВДХ/АI вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Реклама
SARU GDGEZ.15.11.0664



№2 2016

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Л.Ю. КАРАХАЛИС, Н.С. ПАПОВА, А.В. МАЙОРОВА
Лечение генитального эндометриоза
гормональными контрацептивами. 6

Г.Б. ДИККЕ

Как уменьшить количество побочных эффектов КОК
и повысить приверженность к ним: простые советы
практическим врачам 10

Л.В. ЕРОФЕЕВА

Применение комбинированного контрацептивного
препарата, содержащего диеногест и
этинилэстрадиол, при эндометриозе. 14

■ БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ

**Н.А. ЛОМОВА, Н.В. ДУБРОВИНА, И.Е. ДРАГУН,
Е.С. ТОЛСТОПЯТОВА**
Геморрой у беременных и родильниц:
принципы терапии. 22

С.М. ВОЕВОДИН, Т.В. ШЕМАНАЕВА
Профилактика пороков развития. 26

Л.Н. ДОЛГОВА, И.Г. КРАСИВИНА

Нарушения минеральной плотности кости,
ассоциированные с беременностью и лактацией
(обзор литературы) 32

**Н.В. ДУБРОВИНА, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН,
Р.С.-Э. ДОКУЕВА**

Железодefицитная анемия у беременных
и родильниц – выбор препаратов для лечения. 36

■ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Э.Ш. АБЛЯЕВА, И.А. БЕНДУСОВ

Корифоллитропин альфа. Эффективность, безопас-
ность и комфортность для врача и пациента 42

■ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Л.В. ТКАЧЕНКО, О.В. КУРУШИНА, С.А. КОЛОМЫТЦЕВА
Предменструальный синдром у женщин раннего
и позднего репродуктивного возраста. 50

■ ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

**В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, А.А. ВЕРЕСОВА,
Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ**
Иммуномодулирующие препараты в комплексной
терапии послеродового эндометрита. 55

**В.Н. СЕРОВ, Н.А. БУРАЛКИНА, М.Ю. БОРИСЕНКО,
Ф.Ш. МАМЕДОВА**
Клиническая эффективность флуконазола
в лечении вульвовагинального кандидоза 60

■ ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА

Е.В. БРЮХИНА, Е.Н. УСОЛЬЦЕВА, Д.И. БУРЧАКОВ
Опыт коррекции климактерических симптомов
и качества сна с помощью мелатонина 64

Е.В. ШИХ, А.А. МАХОВА

Клинико-фармакологические аспекты использования
в климактерический период гормоноподобных
эффектов миконутриентов. 68

**В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, О.В. ЛОПАТИНА,
С.А. ОРЛОВА**

Эволюция менопаузальной гормонотерапии:
от стандартных доз к ультранизким 74

■ ОНКОЛОГИЯ

А.Д. МАКАЦАРИЯ, А.В. ВОРОБЬЕВ
Патогенетические особенности профилактики
тромбогеморрагических осложнений
у онкогинекологических больных 79

■ ПРАКТИКА

**А.А. ПОПОВ, Б.А. СЛОБОДЯНЮК, Т.Н. МАНАННИКОВА,
А.А. ФЕДОРОВ, Т.З. ЧАНТУРИЯ, Ш.И. ЗИНГАН**
Медикаментозная терапия в лечении
эндометриоза 86

Г.Б. ДИККЕ

Информированность об эффективности
и безопасности экстренной контрацепции – резерв
в профилактике нежеланной беременности. 92

С.В. АПРЕСЯН, В.И. ДИМИТРОВА, О.А. СЛЮСАРЕВА
Профилактика развития эстрогензависимых
осложнений в предоперационной подготовке
женщин с пролапсом гениталий, стрессовым
недержанием мочи 96

■ ДИССЕРТАНТ

**Н.Р. КАРАКАШЯН, Е.И. МАНУХИНА, М.А. ГЕВОРКЯН,
И.Б. МАНУХИН**
Клиническое значение естественного аутоиммунитета
у пациенток со спаечным процессом и наружным
генитальным эндометриозом 100

**П.А. ХОВХАЕВА, А.М. КРАСНЫЙ, Н.В. ТЮТЮННИК,
О.А. СЕРГУНИНА, М.Б. ГАНИЧКИНА,
Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК**
Апоптоз в плаценте при преэклампсии 102



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
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
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
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного 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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке
Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
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., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования
Шестакова М.В., член-корр. 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
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор
Директор по развитию ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: Екатерина Кордубан
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Наталия Марченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Олеся Згуровская, Ирина Филиппова, Юлия Чередищенко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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 18 февраля 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

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 РМАПО, 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, действующего

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.



Здоровье до того перевешивает
все остальные блага жизни,
что поистине здоровый нищий
счастливее больного короля.

Артур Шопенгауэр

Уважаемые коллеги и читатели!

Выпуск очередного номера журнала «Медицинский совет. Акушерство и гинекология» приурочен к работе XXII Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика», проходящего при участии Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC) и Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA).

В номере традиционно представлены основные направления гинекологии: контрацепция, инфекции, вопросы акушерства, климактерические расстройства и др.

Гормональная контрацепция заняла прочную позицию в ряду методов предупреждения нежелательной беременности. Репродуктивное здоровье женщин во многом зависит от наличия/отсутствия абортов. Учитывая тот факт, что современная молодежь достаточно рано начинает половую активность, вопросы контрацепции и инфекций остаются чрезвычайно актуальными.

Немалое значение для сохранения здоровья женщины имеет психоэмоциональное состояние, на которое влияют различные нарушения менструального цикла, проявления менопаузы и многие другие факторы. Важнейший период в жизни женщины – планирование беременности, ожидание ребенка и роды. В рубрике «Беременность и роды» рассматриваются вопросы, которые волнуют, не боюсь преувеличить, всех женщин. Это – здоровье будущего ребенка, железодефицитная анемия, возможные инфекции.

В номере представлен материал по проблеме бесплодия, рассказывается о вспомогательных репродуктивных технологиях.

Все статьи подготовлены квалифицированными специалистами, профессионалами своего дела. Уверен, что данный журнал станет площадкой для научных коммуникаций и обмена опытом, что он поможет практикующему врачу в решении сложных вопросов, возникающих при ведении пациенток.

Главный редактор академик РАН Геннадий Сухих

В РОССИИ АБОРТОВ БОЛЬШЕ, ЧЕМ РОЖДЕНИЙ

Россия, по данным MIGnews.com, продолжает оставаться чемпионом мира в области аборт – на каждую тысячу новорожденных приходится 1 022 аборт. Следом идет Румыния, где количество аборт огромно, но на 35% ниже российского – 684 на тысячу рождений. В 1920 г. аборт был легализован, и с тех пор он стал главным «средством планирования семьи». Популярность аборт объясняется относительной дороговизной противозачаточных таблеток, неосведомленностью юных россиянок в вопросах сексуальной жизни и их ложной уверенностью в том, что аборт является быстрым и безопасным делом. За прошлый год в России совершено 1,6 млн аборт, из них 20% – девушкам моложе 18 лет. За то же время в стране зафиксировано лишь 1,5 млн новорожденных. Аборты являются одной из основных причин того, что 6 млн российских женщин не в состоянии зачать ребенка. Демографическое положение России может, по мнению ученых, стать причиной национальной катастрофы. На каждую тысячу населения России ежегодно рождается 10,6 младенцев, а умирает 16 человек, более того, из каждой тысячи новорожденных 12 не доживает до 1 года, что является самым высоким показателем детской смертности в Европе. В результате мы получаем «естественную убыль населения» на 750–800 тыс. человек в год. Демографы предупреждают, что если тенденция не изменится, то к 2050 г. население РФ не будет превышать 100 млн человек.



ПРИЕМ ПАРАЦЕТАМОЛА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОВЫШАЕТ РИСК АСТМЫ У РЕБЕНКА

Результаты исследования, опубликованного в International Journal of Epidemiology, свидетельствуют о повышенном риске развития астмы у детей, чьи матери во время беременности принимали парацетамол. Используя данные, собранные в ходе норвежского когортного исследования матери и ребенка (Norwegian Mother and Child Cohort Study), авторы работы проанализировали связь между заболеваниями беременных женщин (которые были вылечены с или без использования парацетамола) и вероятностью развития астмы у 114,5 тыс. родившихся детей. Согласно собранной информации, в 3 года астма была диагностирована у 5,7% детей, а в 7 лет – у 5,1%. Ученые проследили, что в случае приема беременной женщиной парацетамола астма чаще всего развивается у детей в возрасте 3 лет. При этом, если во время беременности парацетамол назначался более одного раза, риск астмы у ребенка повышается еще больше. В 2014 г. датские исследователи показали, что у детей, рожденных женщинами, принимавшими во время беременности препараты с парацетамолом, чаще диагностируется синдром гиперактивности, дефицит внимания и другие схожие расстройства поведения. Выявленная взаимосвязь была сильнее для детей женщин, принимавших парацетамол в течение более чем одного триместра беременности, она также усиливалась с увеличением частоты приема лекарства.



ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ЧЕТЫРЕХКРАТНО ПОВЫШАЕТ РИСК КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Недостаток витамина D в организме женщины значительно повышает вероятность проведения кесарева сечения во время родов, обнаружили медики Бостонского университета (США). В течение 2 лет акушеры изучали предполагаемую связь дефицита витамина и кесарева сечения среди 253 женщин, 17% из которых перенесли операцию. Исследование показало, что низкие концентрации витамина (меньше чем 37,5 нмоль/л) ассоциировались с высоким риском показаний для кесарева сечения. Как подсчитали врачи, беременные женщины, не получающие достаточного количества витамина D, в 4 раза чаще рожали детей с помощью хирургической операции. По словам доктора Майкла Голика, низкие дозы витамина также вызывают нарушение функций мышц – предположительно именно это является основной причиной, объясняющей данную связь. Кроме того, витамин D уже давно доказал свои важные свойства как для поддержания костно-мышечной массы, так и для регулирования комплекса гормонов, помогающих иммунной системе правильно функционировать. Поэтому, как отмечают терапевты, солнечный свет, регулярное потребление молочных продуктов и рыбьего жира – основных источников витамина D – не только послужат профилактикой рахита и артрита, но и позволят защитить здоровье матери и ребенка.



ПОЛУЧЕНЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА СВЯЗИ ВИРУСА ЗИКА С РАЗВИТИЕМ МИКРОЦЕФАЛИИ У ПЛОДА

Ученые из Люблинского университета в New England Journal of Medicine описали случай развития микроцефалии у плода инфицированной вирусом Зика беременной женщины. Полученные результаты генетических и электронно-микроскопических анализов подтверждают связь вируса и нарушения развития эмбриона. В работе описывается случай жительницы Европы, инфицированной вирусом Зика на 13-й нед. беременности во время работы в Бразилии. После возвращения в ЕС (на 28-й нед. гестации) она прошла ультразвуковое исследование, в ходе которого были зафиксированы множественные нарушения в развитии головного мозга плода. Прерывание беременности по медицинским показаниям было проведено на 32-й нед. беременности. Согласно результатам аутопсии вес головного мозга плода составил всего 84 г, также были обнаружены множественные патологические изменения мозга. Вместе с тем в тканях головного мозга плода исследователи нашли частицы вируса Зика и вирусную РНК в большом количестве. Авторы подчеркивают, что в других органах вирусные частицы обнаружены не были и не было зафиксировано нарушений их развития. Как уточнили ученые, генетические причины нарушения развития головного мозга у данного плода отсутствуют. Данные, полученные при изучении этого частного случая, не могут рассматриваться как абсолютное доказательство того, что вирус Зика способен вызывать микроцефалию, отмечают исследователи.



МИНЗДРАВ ОФИЦИАЛЬНО РАСШИРИЛ СРОКИ И ПОКАЗАНИЯ

ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАВЕРШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

До сих пор основным методом проведения искусственного прерывания беременности остается хирургический аборт (69% в структуре применяемых методов, 2014 г.), несмотря на то, что этот метод имеет потенциальный риск травмы матки и внутренних органов, а также повреждения эндометрия и не используется в развитых странах с конца 60-х гг. прошлого столетия.

Приказом Минздрава России №572н не предусмотрено использование дилатации и кюретажа в повседневной клинической практике, и его следует заменить на современные методы опорожнения матки – вакуумную аспирацию и медикаментозный. Отказ (ограничение) от использования дилатации шейки матки и кюретажа – один из методов первичной профилактики преждевременных родов.

Медикаментозный аборт следует рассматривать и как резерв в снижении материнской смертности и заболеваемости, а также в улучшении репродуктивного здоровья женщины, напрямую связанного со снижением государственных затрат на ведение осложненных беременностей и выхаживание недоношенных новорожденных.

Научные исследования и опыт клинического применения медикаментозного аборта в течение 30 лет за рубежом и в России способствовали накоплению новых знаний о технологии метода. Обновленные клинические рекомендации ведения медикаментозного прерывания нежелательной беременности, а также по медицинским показаниям в ранние и поздние сроки были разработаны и опубликованы в 2011–2012 гг. такими авторитетными профессиональными организациями, как Королевское и Американское общества акушеров-гинекологов (RCOG, ACOG) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Прежде всего они касаются совершенствования технологии относительно сроков беременности для ее прерывания и режимов применения препаратов мифепристон и мизопростол.

15 октября 2015 г. Минздравом были утверждены клинические рекомендации (протокол лечения) «Медикаментозное прерывание беременности» (№15-4/10/2-6120), целью которых является совершенствование качества оказания медицинской помощи женщинам в рамках безопасного прерывания беременности на ранних сроках.

В рекомендациях указаны показания к применению клинического протокола, кроме тех, которые перечислены в инструкциях к препаратам мифепристон и мизопростол, зарегистрированным Росздравнадзором.

Желание пациентки прервать незапланированную беременность сроком до 9 нед. (до 63 дней от первого дня последней менструации).

Наличие медицинских показаний к прерыванию беременности (включая замершую беременность в сроках до 63 дней аменореи).

Как указано в документе, «настоящий клинический протокол следует считать нормативным документом, разрешающим применение методики медикаментозного аборта в указанных сроках (до 63 дней аменореи) вне инструкций без дополнительного оформления заключения врачебной комиссии на ее проведение».

В заключении к протоколу отмечается, что государственные учреждения здравоохранения продолжают выполнять аборт хирургическим методом (кюретаж), несмотря на его вредные последствия для репродуктивного здоровья. Приказом МЗ РФ №572н не предусмотрено использование метода дилатации и кюретажа для прерывания беременности в первом триместре. Поэтому этот метод необходимо исключить из повседневной клинической практики. Рекомендуемыми методами являются вакуумная аспирация и медикаментозный.

До недавнего времени (2012 г.) в России применялась только схема с 600 мг мифепристона и только в сроках до 42 дней аменореи, что ограничивалось инструкцией к препаратам, которая является приоритетной. Только в 2012 г. был зарегистрирован препарат мифепристона, в инструкции к которому указана рекомендованная доза 200 мг в комбинации с мизопростолом, Мифепристон (табл. 200 мг №1, Beijing Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). В связи с этим 2012 г. для использования медикаментозного аборта в России можно назвать переломным, поскольку в этот период появились новые возможности для снижения стоимости вмешательства и увеличения доступности метода.

В России прерывание беременности медикаментозным методом в сроках более 63 дней аменореи ограничено и может быть выполнено только по заключению врачебной комиссии при наличии противопоказаний к другим методам на основании ст. 48 ФЗ РФ №323 от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и согласно приказу МЗ РФ от 5 мая 2012 г. №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации (с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г.)».

Скачать клинические рекомендации можно на сайте www.ru486.ru.



Л.Ю. КАРАХАЛИС¹, д.м.н., профессор, Н.С. ПАПОВА², А.В. МАЙОРОВА¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

² Клиника «Екатерининская», Краснодар

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

ГОРМОНАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

Лечение генитального эндометриоза путем назначения комбинированных гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме может являться выбором у пациенток с хронической тазовой болью и нарушением менструальной функции.

Ключевые слова:

генитальный эндометриоз, этинилэстрадиол, диеногест

Частота генитального эндометриоза, как известно, высока и составляет 12–50% [1–3]. Согласно МКБ-10 эндометриоз относится к «Невоспалительным болезням женских половых органов» (N.80 – N.98). При этом более половины пациенток (до 55%) с т. н. «хроническими воспалительными процессами органов малого таза» на самом деле страдают различными формами эндометриоза [3–11].

Сегодня, согласно рекомендациям ведущих гинекологических обществ [12], комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены являются препаратами первой линии для купирования хронической тазовой боли у женщин при эндометриозе, если для этого нет противопоказаний к их использованию и не планируется беременность в ближайшее время.

С 2011 г. в России широко используется для лечения генитального эндометриоза диеногест в дозе 2 мг, что нашло отражение в научных работах, в т. ч. и наших [13]. А вот вопросам длительного назначения контрацептивов после решения детородной функции и/или при необходимости планирования беременности должного внимания пока не уделено.

Важными клиническими проявлениями генитального эндометриоза, что определяет показания для проведения терапии, являются тазовые боли, нарушение менструального цикла (МЦ), бесплодие, расстройства функции тазовых органов. Главным аспектом в диагностике генитального эндометриоза остается бимануальное влагалищно-брюшностеночное исследование органов малого таза с неперенным его сочетанием с ректовагинальным исследованием. Это позволяет не только оценить степень распространения патологического процесса, но и выбрать правильную тактику ведения, т. е. индивидуализировать лечение.

В диагностике эндометриоза и дифференциальной диагностике его со злокачественными опухолями приобретает значение определение в крови опухолевых мар-

керов. Наиболее доступным является выявление онкоантгена СА-125: в сыворотке крови у здоровых лиц концентрация его составляет в среднем 8,3 Ед/мл; при эндометриозе – в среднем 27,2 Ед/мл. Исследование уровня СА-125, являющегося биохимическим маркером эндометриоза, синтезируемого производными целомического эпителия, статистически значимо повышается при среднетяжелом и тяжелом эндометриозе, но остается в пределах нормы при минимальном и легком. По данным литературы, специфичность определения уровня СА-125 при эндометриозе превышает 80% [14, 15]. Определение СА-125 может быть полезно на фоне лечения эндометриоза, который снижается после гормонального лечения. Использование коэффициента активности эндометриоза (КАЭ), вычисляемого путем деления СА-125, определяемого на 2–3-й день МЦ на СА-125; на 7–9-й день МЦ, описанное в нашей работе [16], позволяет использовать его для контроля проводимой терапии. Степень выраженности болевого синдрома оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Согласно рекомендациям ведущих гинекологических обществ, комбинированные оральные контрацептивы и прогестагены являются препаратами первой линии для купирования хронической тазовой боли у женщин при эндометриозе

Целью нашего исследования явилось определение влияния пролонгированной комбинированной оральной контрацепции, содержащей этинилэстрадиол в дозе 30 мкг в сочетании с диеногестом в дозе 2 мг, на организм пациенток, перенесших хирургическую коррекцию (I группа) и не имевших оперативные вмешательства в анамнезе (II группа).

Материалы и методы: нами было обследовано и пролечено 83 пациентки с генитальным эндометриозом. Критериями отбора в группы исследования явилось наличие хронической тазовой боли, нарушение менструальной функции, расстройства функции тазовых органов, болезненный половой акт. Пациентки, предъявляющие жалобы на бесплодие, из исследования были исключены.

Возраст обследованных составил $27,5 \pm 1,4$ года (от 23 до 32 лет). Были выделены 2 группы исследования: I группа (57 пациенток – 68,7%) получала КОК в пролонгированном режиме после лапароскопии, а II группа (26 пациенток – 31,3%) – получала КОК в пролонгированном режиме по совокупности предъявляемых жалоб без проведения предварительно лапароскопии. Критериями исключения были пациентки с выраженной тазовой болью, пациентки, желающие иметь детей в ближайшем будущем, и пациентки, имеющие противопоказания для назначения эстроген-гестагенных препаратов. Эффективность терапии оценивалась через 6 мес. от начала приема КОК. Отдаленные результаты оценивали через 12 мес. от начала приема КОК.

В I группе пациенткам проводилась лапароскопия при помощи эндоскопической стойки Karl Storz (Германия) накануне или сразу после окончания менструации. При необходимости лапароскопия сочеталась с проведением гистероскопии. Проводилась гистологическая верификация диагноза. Во II группе лапароскопия не проводилась.

Оценка эффективности терапии проводилась при помощи ВАШ, которая представляет собой прямую линию длиной 10 см (100 мм). Начальная точка линии «0» обозначает отсутствие боли, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная невыносимая боль – 10. От пациента требуется отметить уровень боли точкой на этой прямой – 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10. Врач отмечает боль в см. Слабой боли соответствует 0–3 см; умеренной 4–6 см; сильной 7–9 см и невыносимая боль – 10 см. При помощи бимануального влагалищно-брюшностеночного и ректовагинального исследования органов малого таза биохимических показателей крови, включающих показатели свертывающей системы (фибриноген, антитромбин-III, активированное частичное тромбопластиновое время) с помощью коагулометрического анализатора KC 10A Amelung-Coagulometer (Германия), общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы крови, общего билирубина, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина с использованием биохимического анализатора Cobas Integra (Roche, Швейцария), а также общего анализа крови, общего анализа мочи, мазка на флору, оценивали общее состояние пациенток в процессе приема КОК. Все эти показатели определяли до начала терапии, через 6 и 12 мес.

Согласно описанной выше методике определяли КАЭ до начала лечения, через 6 и 12 мес. В I группе дополнительно определяли КАЭ перед проведением лапароскопии.

Результаты исследования: необходимо отметить, что проведение лапароскопии среди пациенток I группы было обусловлено или наличием эндометриом одного или обоих яичников от 3,0 до 5,0 см в диаметре; или попыткой решить вопрос бесплодия, который впоследствии откладывался на неопределенный срок; или наличием хронической тазовой боли разной степени выраженности; и/или нарушением менструальной функции в сочетании с хронической тазовой болью, иногда в сочетании с диспареунией. Осложнений во время проведения лапароскопии не было. Послеоперационный период у

всех пациенток протекал также без осложнений. Среди 57 пациенток I группы эндометриомы были у 17 пациенток (29,8 или 20,5% от числа всех пациентов); эндометриомы в сочетании с наружным генитальным эндометриозом у 29 пациенток (50,9 и 34,9% соответственно); сочетание аденомиоза и наружного генитального эндометриоза у 10 пациенток (17,5 и 12,0% соответственно) и у 1 (1,8 и 1,2% соответственно) сочетание эндометриомы, аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Перед проведением лапароскопии оценка по ВАШ в I группе составляла $8,0 \pm 0,9$ балла; после проведения лапароскопии – $6,7 \pm 1,1$ балла. Во II группе оценка по шкале ВАШ составляла перед началом терапии КОК $6,1 \pm 1,2$ балла. После проведения лапароскопии всем пациенткам I группы в пролонгированном режиме были назначены КОК, содержащие этинилэстрадиол 30 мкг и диеногест 2 мг соответственно, аналогичная терапия была назначена и пациенткам II группы.

Таблица 1. Изменение показателей ВАШ в группах исследования на фоне приема КОК

Группа	Баллы по ВАШ			p
	До приема КОК	Через 6 мес.	Через 12 мес.	
	1	2	3	
I	$6,7 \pm 1,1$	$4,0 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,4$	$p1-2 < 0,05$ $p2-3 < 0,05$
II	$6,1 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$p1-2 < 0,05$ $p2-3 < 0,05$

Биохимические показатели: общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза крови, общий билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, показатели свертывающей системы, а также общий анализ крови, общий анализ мочи, мазок на флору существенно не изменились на фоне приема КОК, содержащих диеногест и этинилэстрадиол через 6 и 12 мес. от начала их приема.

Достоверно изменились показатели ВАШ в сравнении с исходными показателями на фоне приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест (табл. 1).

Как видим, при анализе таблицы 1, показатели ВАШ достоверно изменяются на фоне приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, в обеих группах: в группе после лапароскопии и в группе, начавшей прием КОК по совокупности жалоб.

Особое место нами при наблюдении за пациентами обеих групп было отведено бимануальному исследованию: оценке размеров матки, ее подвижности, болезненности, состоянию придатков и ректовагинальной клетчатки. Если до приема КОК 48 пациенток (85,7%) I группы беспокоила болезненность матки при пальпации, а во II группе 23 пациенток (88,5%), то через 6 мес. в I группе таких пациенток было 15 (26,8%) – снижение числа пациенток, жалующихся на болезненность матки,

произошло на 31,3%, а во II группе – 7 (26,9%), снижение произошло на 30,4%. Через 12 мес. приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, боли вовсе отсутствовали у всех пациенток обеих групп. Область придатков была болезненна до начала приема КОК в I группе у 56 пациенток (100%), через 6 мес. боли оставались у 21 пациентки (37,5%), через 12 мес. боли отсутствовали у всех обследованных женщин. Во II группе до приема КОК боли в области придатков беспокоили 23 пациентки (88,5%), через 6 мес. 9 пациенток (34,6%), через 12 мес. от начала приема КОК боли и вовсе исчезли. В обеих группах изменений со стороны ректовагинальной клетчатки ни до начала приема КОК, ни в процессе их приема не выявлено.

Анализ приведенных данных показывает, что на фоне приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, происходит нормализация показателя КАЭ, что по данным, полученным нами в предыдущих исследованиях, позволяет считать, что активности процесса на момент исследования, через 12 мес. приема КОК нет

Мы проанализировали динамику изменения КАЭ (табл. 2), который, по нашим данным, может служить критерием необходимости проведения или терапии, или хирургического лечения: если КАЭ выше 3,0, рекомендовано перед назначением лечения выполнить лапароскопию для исключения/подтверждения генитального эндометриоза; при уровне КАЭ от 1,5 до 3,0 рационально проводить терапию лекарственными средствами, предназначенными для лечения генитального эндометриоза. В настоящем исследовании мы сравнили 2 группы с исходным КАЭ выше 3,0.

Анализ приведенных данных показывает, что на фоне приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, происходит нормализация показателя КАЭ, что, по дан-

Таблица 2. Изменение КАЭ в процессе приема КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест

Группа	КАЭ			p
	До приема КОК	Через 6 мес.	Через 12 мес.	
	1	2	3	
I	3,4 ± 0,12	1,7 ± 0,03	1,3 ± 0,04	p1–2<0,05 p2–3<0,05
II	3,1 ± 0,2	1,8 ± 0,01	1,2 ± 0,07	p1–2<0,05 p2–3<0,05

ным, полученным нами в предыдущих исследованиях [16], позволяет считать, что активности процесса на момент исследования, через 12 мес. приема КОК нет.

Таким образом, данные бимануального исследования, показатели ВАШ и КАЭ, полученные в результате наблюдения за пациентками на фоне приема КОК, содержащего диеногест и этинилэстрадиол, позволяют сделать вывод, что в обеих группах показатели ВАШ, КАЭ и данные бимануального исследования на фоне приема КОК были одинаковые. Так как в I группе предварительно была проведена лапароскопия и подтвержден диагноз генитального эндометриоза путем проведения гистологического анализа, а во II группе – терапия назначена эмпирически, можно считать назначение КОК, содержащего этинилэстрадиол и диеногест, патогенетически оправданным. Наличие болей, данных бимануального исследования, повышенного КАЭ выше 3,0 и показателей ВАШ 6–7 баллов позволяет при отсутствии жалоб на бесплодие и при отсутствии данных об эндометриоме назначать КОК в пролонгированном режиме. Выбор КОК может быть в пользу сочетания этинилэстрадиола и диеногеста, к которым относится низкодозированный контрацептив Бонадэ® («Зентива»).



ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: рук. для врачей. М.: Медицина, 2006. Т. 2. 416 с.
- Benaglia L et al. Of severe ovarian damage following surgery For endometriomas. *Hum Reprod.* 2010. 25, 3: 678-682.
- Somigliana E et al. IVF-ICSI outcome in women operated on For bilateral endometriomas. *Hum. Reprod.* 2008. 23, 7: 1526-1530.
- Дамиров М.М., Шабанов А.М., Слюсарь Н.Н. и др. Морфобиохимическая концепция патогенеза аденомиоза. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2002. 3: 15-18.
- Адамян Л.В., Яроцкая Е.Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2002. 51(3): 103-111.
- Дамиров М. М. Аденомиоз: современный подход к диагностике и лечению: учеб. пособие. М.: ПМАПО. 2008. 41 с.
- Ragni G Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Crosignani PG (2006a) Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb. 12(1): 57-64. Epub 2005 Sep 9. Pubmed ID: 16155094.
- Esinler I et al. Outcome of in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril.* 2006. 85, 6: 1730-1735.
- Beutel ME, Weidner K, Brdthler E. Chronic pelvic pain of Women and its Co-Morbidity. *Geburtsh Frauenheilk.* 2005. 65: 61-67.
- Flor H. Turk DC eds. Chronic pain: An Integrated Biobehavioral Approach. London: Informa Healthcare Publishing Group, 2011.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362, 25: 2389-2398.
- Kennedy S et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005. 20: 2698-704.
- Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р. Опыт использования диеногеста 2 мг (Визанны) у пациенток Краснодарского края. *Проблемы репродукции.* 2012. 5: 41-44.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М., Медицина. 1998. С. 320.
- Старцева Н.В. Дифференциальная терапия больных эндометриозом с учетом клинико-гормонально-иммунологических аспектов. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 1994.
- Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Васина И.Б., Червоная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. *Эффективная фармакотерапия.* 2009. 15: 22-29.

IV Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

19-21 мая 2016, Москва

Holiday Inn Moscow Sokolniki



Что в научной программе?

Маммологическая служба в России: проблемы и перспективы • Вопросы внедрения маммологического скрининга • Маммография: актуальность и результативность • Фармакотерапия ДДМЖ: сегодня и завтра • Фиброзно-кистозная мастопатия как междисциплинарная проблема • Циклическая масталгия: как помочь женщине? • Стереотипы, далёкие от реальности. Что мешает грудному вскармливанию? • Когда грудное вскармливание действительно противопоказано и в чём надуманность проблемы? • Проблема грудного вскармливания недоношенных • Реабилитация женщин после мастэктомии • Цифровая маммография: преимущества и сложности внедрения • Тонкоигольная или core-биопсия. Вопросы выбора.



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru; www.praesens.ru;
vk.com/praesens; facebook.com/Stpraesens



StatusPraesens

КОНТРАЦЕПЦИЯ

I Национальный конгресс

Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению

19-21 мая 2016, Москва

Holiday Inn Moscow Sokolniki



Что в научной программе?

Общие вопросы • Скрининговые программы • Заболеваемость и смертность • Рак молочной железы • Рак шейки матки • Рак яичников • Онкоурология • Мировые тренды • Клинические случаи • Диагностика • Предикторы • Группы риска • Новое в лечении • Пластика • Иммуноterapia • Паллиативная помощь

StatusPraesens

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; info@praesens.ru;
www.praesens.ru; vk.com/praesens;
facebook.com/Stpraesens



КАК УМЕНЬШИТЬ КОЛИЧЕСТВО ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОК И ПОВЫСИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НИМ:

ПРОСТЫЕ СОВЕТЫ ПРАКТИЧЕСКИМ ВРАЧАМ

Частота и выраженность побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) являются наиболее частой причиной отказов от их использования (64,4%). Повышения приверженности к ним можно добиться качественным консультированием по выбору контрацепции и применением КОК со сниженной дозой эстрогенного компонента с формулой натуральных гормонов, содержащих современные селективные прогестины (диеногест, дроспиренон) с продленным режимом приема, которые обладают минимальным количеством побочных эффектов. Прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у женщин, использующих КОК, способствуют приверженности выбранному методу оральной контрацепции.

Ключевые слова:

комбинированные оральные контрацептивы
побочные эффекты
приверженность

Безопасность жизнедеятельности является одним из существенных мотивов для самоохранительного поведения личности, а применительно к репродуктивному здоровью целью его является профилактика инфекций, передающихся половым путем, и нежелательной беременности.

У большинства потребителей гормональных контрацептивов (ГК) безопасность ассоциируется с частотой и выраженностью побочных эффектов, которые являются наиболее частой причиной отказов от них [1], причем чаще всего это случается среди потребителей комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Данное исследование показало, что 64,6% женщин прекратили прием КОК из-за побочных эффектов, 42% сделали это без предварительной консультации с врачом. Из тех, кто отказался от приема: 18% женщин отказались от контрацепции, 60% – выбрали менее эффективный метод (барьерный, спермициды или прерванный половой акт), 32% – выбрали другой КОК, из них 17% прекратили прием к 6-му мес. исследования. Особенно высока частота отказов от КОК среди девочек-подростков – средняя продолжительность приема составляет 6–7 мес. [2], а на протяжении 7–12 мес. КОК продолжают применять всего 11,6% [3].

Побочные эффекты КОК зависят от их состава и могут проявляться разнообразными симптомами, известными каждому врачу. Можно ли повлиять на их частоту и выраженность?

Качество консультирования, как утверждают эксперты, играет в этом существенную роль. Оно является определяющим фактором в выборе женщиной метода контрацепции, влияет на окончательное решение пациентки и делает метод приемлемым [4–6]. Поэтому консультирование по вопросам контрацепции должно быть интегрировано с услугами по охране репродуктивного здоровья на всех этапах оказания акушерско-гинекологической помощи [7].

Краткая программа вмешательств, состоящая из 5 шагов, рекомендуемая в клинической практике [4, 5], включает следующие этапы:

- **спросить** – этап, на котором врач помогает женщине осознать свои потребности в контрацепции;
- **дать информацию** о существующих методах контрацепции;
- **выбор метода** – оценить желание пользоваться контрацепцией и узнать, каким методом пациентка желала бы воспользоваться, оценить приемлемость выбранного метода с помощью критериев Всемирной организации здравоохранения (исключить противопоказания);
- **помочь в использовании** выбранного метода (научить пользоваться);
- **дальнейшая помощь** – определить необходимость и назначить дату повторного визита при необходимости.

Пациентки, получившие информацию о различных режимах применения ГК, выбирают подходящее контрацептивное средство уже во время первого визита к врачу и становятся уверенными пользователями надежной и высокоэффективной контрацепции.

В исследованиях было показано, что метод контрацепции, который женщина выбирает сама и который отвечает ее потребностям и ожиданиям, используется

ею в течение более длительного периода времени, чем тот, который назначил врач. Особо подчеркивается, что не следует предлагать женщине метод контрацепции, который не подходит ее индивидуальным потребностям, не может использоваться ею правильно и последовательно, т. к. в этом случае эффективность его будет снижена, а риск неудачи – повышен. Предпочтения врача не должны оказывать влияние на выбор женщины [2, 4].

После того как метод выбран, пациентку необходимо проинформировать о возможных побочных эффектах применительно к конкретному методу, о том, что частота их невысока и что они не оказывают влияния на репродуктивное здоровье. Это помогает достичь большей удовлетворенности методом и избежать отказа от него [8]. Кроме того, следует проинформировать женщину о возможности повторной консультации. Было показано, что у женщин, получавших повторяющуюся структурированную информацию, частота прекращения использования метода через 12 мес. оказалась ниже (отношение шансов (ОШ) = 0,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,44), чем у женщин при стандартном консультировании [9].

Желание ученых и клиницистов создать наиболее безопасный и хорошо переносимый КОК, сохранив при этом его контрацептивную надежность и адекватный контроль цикла, было реализовано различными путями. В разное время в клиническую практику были введены КОК со сниженной дозой эстрогенного компонента (30 мкг, а затем и 20 мкг), содержащие современные, более селективные прогестины (диеногест (ДНГ), дроспиренон (ДРСП)), препараты с продленным режимом приема (24/4), препараты с формулой натуральных гормонов.

Новые КОК на основе натуральных гормонов доступны в двух составах: первый – в монофазном режиме (24/4) с микронизированным эстрадиолом (Е2) и номегестрола ацетатом (НМГА), второй – в динамическом режиме с эстрадиола валератом (Е2В) и ДНГ и сокращенным безгормональным интервалом (26/2), обеспеченным низкой дозой Е2 [10, 11].

Не следует предлагать женщине метод контрацепции, который не подходит ее индивидуальным потребностям, не может использоваться ею правильно и последовательно, т. к. в этом случае эффективность его будет снижена, а риск неудачи – повышен

Ярко выраженное влияние ДНГ на эндометрий сделал его подходящим прогестином для использования в контрацептивных таблетках, содержащих Е2В. Комбинация ДНГ с Е2В в препарате Клайра® в режиме четырехфазного дозирования с уменьшением («step down») эстрогенного компонента и одновременным увеличением («step up») прогестинного компонента способна придать стабильность циклу. Биологический эффект Е2В в дозе 2 мг/сут соответствует приблизительно 20 мкг

этинилэстрадиола (ЭЭ) в отношении эффектов на уровне гипоталамо-гипофизарной оси и эффектов на уровне периферических тканей-мишеней [12].

Схема предусматривает постепенное уменьшение эстрогенного компонента в сочетании с повышением дозы прогестина с последующим коротким интервалом без гормонов (2 дня). Основная причина такого режима заключается в начальном преобладании эстрогенов, предназначенном для подготовки эндометрия к прогестинной активности в первой половине цикла. Затем возрастающие дозы ДНГ обеспечивают стабильность эндометриальной стромы, особенно в промежуточной и финальной фазах цикла.

Фармакокинетические данные были проанализированы у 15 женщин. Стабильные концентрации Е2 были сохранены на протяжении всего исследования. Минимальные средние сыровоточные уровни Е2 составляли 33,6–64,7 пг/мл в течение приема Е2В. Соотношение эстрон/Е2 в сыворотке составляло примерно 5:1. Минимальные средние сыровоточные уровни ДНГ были 6,8–15,1 нг/мл. Минимальные концентрации ДНГ увеличивались незначительно на каждом этапе схемы. На 24-й день приема средние показатели максимальной концентрации (C_{max}), промежуточной концентрации (C_{pr}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$) ДНГ составили: 82,9 нг/мл, 33,7 нг/мл и 12,2 ч соответственно; периода максимального накопления (T_{max}) – 1,5 ч. Содержание в сыворотке полового гормон-связывающего глобулина увеличилось на 40% (в пределах нормального диапазона). Концентрации кортизол-связывающего глобулина остались почти без изменений [13].

Зоэли® и Клайра® обладают высокой эффективностью. Так, указанный в литературе индекс Перля для Е2/НМГА составил 0,38 у женщин в возрасте младше 35 лет и 0,31 в смешанной группе (18–50 лет) среди 1 057 женщин, принявших участие в исследовании [14]. Что касается клинической эффективности Е2В/ ДНГ, обширное многоцентровое исследование оценило в совокупности 1 377 женщин в возрасте от 18 до 50 лет более чем в 20 циклах. У всех исследованных пациенток зафиксировано 6 беременностей, которые объясняются неудачей метода (индекс Перля 0,34). В подгруппе женщин в возрасте от 18 до 35 лет индекс Перля составил 0,40 [15]. Последующие исследования в этом направлении подтвердили высокую контрацептивную эффективность данного состава с эффектами, подобными комбинации ЭЭ/левоноргестрел (ЛНГ) (20/100 мкг) [16].

Сообщается, что препараты, содержащие натуральные эстрогены, хорошо переносятся. Однако частота отказов от приема Е2/НМГА была выше, чем при приеме Е2В/ДНГ, и составила 17,3 против 10,2% соответственно (по сравнению с ЭЭ/ДРСП – 10,4%) [14, 16, 17].

Частота наиболее значимых побочных эффектов, повлиявших на решение женщин прекратить использование Е2/НМГА (по сравнению с ЭЭ/ДРСП), по данным двух исследований, была следующей: нерегулярные кровотечения 9,1–11,7% (0,4–0,5%), увеличение веса 7,9–9,5% (5,2–6,2%), головная боль 6,6% (6,2%), метроррагия 5,8%

(2,7%). Совокупная частота побочных явлений составила 29,4–33,6% (17,6–15,5%) [16, 17]. Нежелательные явления, связанные с Е2В/ДНГ (с учетом как минимум всех возможных связанных с проводимой терапией нежелательных явлений), наблюдались реже – у 19,8% женщин. Среди них отмечены изменения цикла (1,7%), угревая сыпь (1,0%), прибавка веса (0,9%) [18]. В другом исследовании [16] сообщается о частоте внеплановых кровотечений, которая была аналогична в группах для ДНГ и ЛНГ (14 и 12% соответственно), что было характерно для первого месяца лечения. В обеих группах большая часть (75%) таких случаев была определена как кровомазание или слабое кровотечение, а количество дней кровомазания или слабых кровотечений оказалось меньше в группе Е2В/ДНГ как в первые 3 месяца, так и в последующие месяцы.

По данным большого рандомизированного исследования отмечено, что при приеме с целью контрацепции препарата Е2/НМГА ($n = 1\,591$) в течение 13 циклов кровотечения отмены были более короткими, чем при использовании таблеток ЭЭ/ДРСП (30 мкг/3 мг) ($n = 535$) (3–4 дня против 4–5 дней соответственно). Коэффициент возникновения промежуточных кровотечений был сходным (около 15%), но при использовании Е2/НМГА у большего числа женщин не возникали кровотечения отмены (около 10% против 0,5% соответственно), что отражает более выраженный гестагенный эффект НМГА [19]. По этой причине перед назначением оральных контрацептивов с Е2/НМГА женщин следует информировать о вероятности «немых менструаций».

Для поддержки нормальных концентраций витаминов у пользовательниц КОК, особенно при длительном приеме, необходим прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин

Рандомизированное исследование сопоставило менструальный профиль препарата Е2В/ДНГ с динамическим режимом с классическим ЭЭ/ЛНГ. Были произвольно выбраны 804 женщины, принимающие контрацептивы в течение 7 циклов. Собранные данные продемонстрировали эффективный контроль цикла при использовании Е2В/ДНГ. Плановые кровотечения отмены для каждого цикла лечения составили 77,7–83,2% в группе ДНГ и 89,5–93,8% в группе ЛНГ ($p < 0,01$). В соответствии с этим результатом наибольший процент участвующих в исследовании сообщил об аменорее в сравнении с группой ЛНГ ($p < 0,01$). Что касается интенсивности планового кровотечения отмены: ДНГ сократил как его продолжительность (4,1–4,7 дней против 5,0–5,2 сут.), так и интенсивность. Процент женщин, имевших хотя бы 1 аменорейный цикл на 7 циклов лечения, составил 56,9% в группе ДНГ и 37,8% в группе ЛНГ [16].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась способность снижать частоту эпизодов и интенсивность головной боли и боли в области таза при использовании контрацептива Клайра® ($n = 223$) и препарата с ЭЭ 20/ЛНГ ($n = 218$) в течение 6 циклов. Оценка проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы, согласно которой показатели составили к концу периода наблюдения $47,7 \pm 29,4$ мм против $34,5 \pm 25,7$ мм соответственно ($p < 0,0001$) [20].

Внедрение новых контрацептивов, содержащих эстрогены, идентичные натуральным, позволило предложить женщинам надежные контрацептивные стратегии, которые гарантируют высокий контроль цикла и в то же время сводят к минимуму побочные эффекты

В открытом европейском исследовании в течение 20 циклов 79,5% женщин были удовлетворены или очень удовлетворены препаратом Клайра® и планируют принимать его в будущем. То есть частота отказов от дальнейшего приема составила около 20% [18]. В отношении Е2/НМГА, по данным европейских исследований, частота отказов составляет менее 30%, а американских – достигает почти 40% [14, 17].

Таким образом, внедрение новых контрацептивов, содержащих эстрогены, идентичные натуральным, позволило предложить как женщинам, так и врачам надежные контрацептивные стратегии, которые гарантируют высокий контроль цикла и в то же время сводят к минимуму побочные эффекты. Подобные стратегии могут стать одним из вариантов контрацептивных препаратов длительного использования и в ряде случаев эффективными терапевтическими альтернативами в особых клинических ситуациях. Среди них следует отметить такие категории пациенток, как девочки-подростки (наличие побочных эффектов практически всегда ведет к отказу от приема выбранного препарата), женщины любого возраста, испытывающие повышенную тревожность в отношении побочных эффектов (таких женщин среди россиянок на 11% больше, чем в других странах), и пациентки, имеющие опыт использования КОК и отказавшиеся от них по причине побочных явлений (68% – среди россиянок, что в 3–4 раза выше по сравнению с такими странами, как Великобритания и Германия) [21].

ДРУГИЕ ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ КОК И ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Микронутриентная поддержка гормональной контрацепции. В 80–90-х гг. появилось несколько исследований, в которых было доказано, что прием КОК приводит к потерям витаминов и минералов, самыми уязвимыми из которых оказались витамины B_2 , B_6 , B_{12} , фолиевая кислота, витамин С, магний, цинк и селен [22]. У 75% женщин, принимающих КОК, обнаружен дефицит B_6 [23], у 50%

пользователей – концентрация V_{12} была ниже нормального диапазона [24]. Наличие предшествовавшего дефицита витаминов и микроэлементов усугубляется при длительном приеме ГК, что влияет на метаболизм в организме [25]. Для поддержки нормальных концентраций витаминов у пользовательниц КОК, особенно при длительном приеме, необходим прием витаминно-минерального комплекса, сбалансированного с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин, что отражено в рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества по контрацепции [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор планового метода контрацепции, длительное применение и соблюдение режима использования являются залогом качества жизни и здоровья женщин в будущем. КОК являются безопасными и самыми популярными средствами гормональной контрацепции. Повышения приверженности к ним можно добиться, используя современные разработки с формулой натуральных гормонов и пролонгированные схемы в сочетании с качественным консультированием, микронутриентной поддержкой.



ЛИТЕРАТУРА

- Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod*. 2007, 22(9):2422-7.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи. *Акуш. и гин.* 2013. 12: 96–101.
- Уварова Е.В. Комбинированная гормональная контрацепция у сексуально активных подростков и молодежи. *ПМЖ*. 2008, 19: 1232.
- Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. (Rev. and Updated ed. ed.). Geneva, Switzerland: WHO and Center for Communication Programs. 2011: 212.
- Алесина И.Л. Консультирование женщин как важный инструмент при индивидуальном подборе метода контрацепции. *Акуш. и гинек.* 2011, 6: 120-124.
- Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Тарасова М.А., Летунская А.Б. Международный проект «ЧОИСЕ»: краткий обзор результатов исследования. *Гинекология*. 2010, 4: 26–28.
- Gavin L, Moskosky S, Carter M et al. Providing Quality Family Planning Services: Recommendations of CDC and the U.S. Office of Population Affairs. Recommendations and Reports. April 25, 2014 / 63(RR04), 1-29. Retrieved from <http://www.cdc.gov/>.
- Selected practice recommendations for contraceptive use – 2nd ed., World Health Organization, 2005, 166 p. Retrieved from <http://www.euro.who.int/>.
- Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jan 25, (1):CD004317. Retrieved from <http://www.cochrane.org/>.
- Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception*. 2010, 81(1): 8-15.
- Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2012, 28(5): 400-8.
- Micks E, Jensen JT. Estradiol valerate and dienogest: a novel four-phasic oral contraceptive pill effective for pregnancy prevention and treatment of heavy menstrual bleeding. *Women's Health*. 2011, 7(5): 513–524.
- Zeun S, Lu M, Uddin A, Zeiler B, Morrison D, Blode H. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009 Jun, 14(3): 221-32.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011, 16: 430–443.
- Endrikat J, Parke S, Trummer D et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception*. 2008, 78(3): 218–25.
- Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009, 80(5): 436–44.
- Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012, 119: 989–999.
- Palacios S, Wildt L, Parke S, Machlitt A, Romer T, Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010, 149(1): 57–62.
- Agren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011, 16: 444–457.
- Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Aug, 33(6): 591-6.
- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig*. 2010, 30: 749–763.
- Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med*. 1980, 25(4):150-6.
- Bermond P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B6. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1982, 4(1-2): 45-54.
- McArthur JO, Tang HM, Petocz P, Samman S. Biological Variability and Impact of Oral Contraceptives on Vitamins B6, B12 and Folate Status in Women of Reproductive Age. *Nutrients*. 2013, 5(9): 3634–3645.
- Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения. *Consilium medicum*. 2014, 16(6): 33-42.
- Информационное письмо ПОАГ / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская. ПОАГ, 2015. 1 с. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.valentap-harm.com/>

Л.В. ЕРОФЕЕВА, гендиректор региональной общественной организации содействия охране репродуктивного здоровья «Народонаселение и развитие» (РАНИР), Москва

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО КОНТРАЦЕПТИВНОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИЕНОГЕСТ И ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ, ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

В статье рассматриваются вопросы использования комбинированного контрацептивного препарата, содержащего современный гестаген диеногест, для консервативной противорецидивной терапии эндометриоза. Согласно современным представлениям эндометриоз – это хронически протекающее мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в разрастании и присутствии в слизистой полости матки эндометриозных гетеротопий. Если для точной постановки диагноза и абляции гетеротопий используется хирургия, то для последующего лечения в арсенале врача имеется множество фармпрепаратов, действие которых сводится в целом к одному – борьбе с проявлениями эндометриоза, торможению прогрессирования процесса, сокращению рецидивов заболевания, улучшению качества жизни пациенток. Фармакотерапия эндометриоза должна быть эффективной и безопасной. Диеногест продемонстрировал качества, сравнимые с агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов, особенно в ранних клинических проявлениях эндометриоза. Комбинированный контрацептив, содержащий диеногест и этинилэстрадиол, наилучшим образом подходит для длительной многомесячной терапии эндометриоза в циклическом или непрерывном режиме приема.

Ключевые слова:

эндометриоз
комбинированные гормональные контрацептивы
прогестагены
диеногест
комбинированные оральные контрацептивы
продолжительный прием

Все больше внимания медики в современном мире уделяют вопросам качества жизни населения, и женщин в частности. В парадигме качества жизни и здоровья ведущая роль принадлежит отсутствию хронических, беспокоящих, сопровождаемых болью и физическими страданиями заболеваний, что подтверждается рядом международных обязывающих документов Организации объединенных наций (ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В ноябре 2015 г. в штаб-квартире ВОЗ в Женеве (Швейцария) состоялась конференция, устанавливающая рамки новой Глобальной стратегии для достижения здоровья женщин, детей и подростков, которая будет принята в 2016 г. совместно с Целями Устойчивого Развития ООН [1]. Проблема сохранения здоровья женщин репродуктивного возраста и молодости заслуживает большого внимания со стороны государства и медицинских профессиональных сообществ, при этом им необходимо помочь репродуктивный выбор и реализовать свой репродуктивный потенциал.

При поиске в сети Интернет информации, касающейся заболевания *эндометриоз*, удивительно, как много попадает ссылок на международные, европейские и отечественные организации, сколько им принадлежит сайтов и страниц социальных сетей для поддержки страдающих этой патологией пациенток.

Это говорит, во-первых, о чрезвычайной частоте встречаемости заболевания в мире и об остроте обсуждаемой проблемы, о необходимости дальнейших шагов по изучению использования имеющихся в арсенале врачей ресурсов, а также о важности профилактики [2, 3].

Оптимистичен лозунг Всемирного общества по эндометриозу¹: «Следующее поколение женщин будет жить без эндометриоза», однако до достижения этого предстоит пройти еще очень долгий путь, во всяком случае, предложить более широкое использование безопасных и надежных, хорошо себя зарекомендовавших фармпрепаратов с целью лечения и профилактики эндометриоза.

Изучать эндометриоз ученые стали очень давно, но систематизировали данные о заболевании немногим более 30 лет назад. 1986 г. – это памятная дата проведения первого Всемирного конгресса по эндометриозу, который состоялся в Клермон-Ферране, во Франции.

Эндометриоз занимает ведущие позиции среди регистрируемых пролиферативных хронических заболеваний женской половой сферы, затрагивает практически все

¹ Всемирное общество по эндометриозу (The World Endometriosis Society (WES)) было основано в 1998 г. с целью обмена клиническим опытом и результатами исследований между гинекологами, эндокринологами.

органы и системы организма, ухудшает качество жизни, а также отодвигает вопросы желанной беременности на неопределенное время [4]. Эндометриоз – гормонально зависимое, хроническое воспалительное заболевание, имеющее сложную этиологию и патогенез, которые все еще остаются до конца невыясненными. К основным проявлениям заболевания относят тазовую боль, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции [5].

В основе патогенеза лежит возникновение и распространение эндометриозидных гетеротопий за пределы обычного их расположения – слизистой оболочки матки, их миграция в миометрий, где гетеротопии ведут себя агрессивно и аналогично эндометрию, пролиферируют, где из-за ингибирования апоптоза, секвестрации и невозможности выведения вовне образуются кисты, которые впоследствии запусевают, образуя соединительнотканые рубцы и спайки.

За последние 50 лет разработано более 10 классификаций эндометриоза, к сожалению, ни одна из них не признана универсальной.

Тем не менее эндометриоз выявляется у трети гинекологических больных, обратившихся по поводу бесплодия (Farinon A. et al., 1992), поражает 10–16% всех женщин репродуктивного возраста (Cramer D.V., 1987; Koh C.H., 1996), а это приблизительно 176 млн женщин во всем мире. Заболевание значительно влияет на качество жизни, работоспособность и общее благополучие наиболее социально активной популяции женщин. Женщины с эндометриозом встречаются во всех группах репродуктивного возраста: от подростков до женщин в перименопаузе, и почти все они отмечают, что тяжелая дисменорея началась у них с менархе [6], что свидетельствует о некоей генетической предрасположенности. Но повсеместно в мире диагностика и выявление эндометриоза затруднены, чему способствует «культурная мизогиния» социума – вторичность роли женщины и ее сексуальности, чрезмерная стыдливость, несправедливые социальные нормы в сообществах и семье, не способствующие обсуждению темы менструации даже среди близких людей, замалчивающие необходимость обращения к врачебной помощи и считающие болезненные месячные или боль при половых контактах обычным «женским бременем», т. е. нормой жизни.

Эндометриоз – гормонально зависимое, хроническое воспалительное заболевание, имеющее сложную этиологию и патогенез, которые все еще остаются до конца невыясненными. К основным проявлениям заболевания относят тазовую боль, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции

Американские коллеги из Общества репродуктивной медицины считают, что «эндометриоз рассматривается как хроническое заболевание, требующее разработки плана медикаментозного лечения с целью максимально возможного освобождения от боли и предотвращения повторных хирургических вмешательств» [7].

На заседании российских участников Экспертного совета «Современная тактика ведения больных генитальным эндометриозом» 10 декабря 2011 г. (Москва, РФ) был достигнут консенсус по ключевым вопросам, и в 2013 г. по итогам были выпущены Федеральные клинические рекомендации по ведению больных «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» [8]. Несомненно, следование этим рекомендациям будет способствовать улучшению медицинского сопровождения женщин, страдающих от появляющейся боли или других симптомов, связанных с эндометриозом.

Наиболее жаркие дискуссии среди исследователей, изучающих эту проблему, касаются выбора рационального метода лечения, которое проблематично вылечить, но можно успешно лечить, давая шанс улучшения качества жизни огромному числу женщин, страдающих от эндометриоза различной глубины поражения и локализации [6].

Отдавая должное важности хирургических методов лечения, нельзя нивелировать роль гормональных препаратов не только для лечения, но и, что не менее важно, для профилактики возможных рецидивов. В случае своевременной диагностики и при определенных формах заболевания гормональные методы, включая КОК, в сочетании с адекватной обезболивающей терапией, вегетокорректорами и – при необходимости – антидепрессантами позволяют обойтись вовсе без хирургического лечения [9].

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

До сей поры именно операция в первую очередь является «золотым стандартом» в диагностике, а также в лечении эндометриоза, т. к. позволяет врачу собственными глазами оценить распространение эндометриоза и радикально удалить очаги, особенно его инфильтративные формы [10].

Послеоперационное лечение лекарственными препаратами необходимо проводить для того, чтобы добиться устойчивой ремиссии, предотвратить дальнейшее развитие эндометриоза [11].

По данным литературы, если не проводить консервативное лечение, то в 15–21% случаев через 1–2 года, в 36–47% через 5 лет и в 50–55% через 5–7 лет наступит рецидив заболевания. А после использования противорецидивной терапии этот риск снижается до 2–3% [12].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Идеальная, конечная цель терапии – полная регрессия патологической гетеротопной ткани, что может быть достигнуто применением последовательного ряда или использованием комбинации препаратов. Эндометриоз не лечится исключительно с помощью лекарств, но позволяет безопасно и эффективно его контролировать. Таргетное лечение ослабляет боли, снижает вероятность повторного возникновения проявлений болезни и, соответственно, риск операции в будущем. Одним из реко-

мендуемых методов являются некоторые средства гормональной контрацепции. Многие современные препараты гормональной контрацепции по содержанию в них эстрогенного компонента являются низко- или микродозированными, их можно использовать годами, разве что с перерывами на желанную беременность. Это особенно важно, потому что эндометриоз – заболевание длительное, протекающее с частыми рецидивами, имеющее неясный прогноз и пока еще изученное недостаточно [13].

Медикаментозное лечение может применяться на разных стадиях эндометриоза:

- на ранних стадиях²;
- после хирургического подтверждения эндометриоза и удаления видимых очагов болезни как профилактика рецидива;
- для лечения рецидивов, чтобы снизить риск повторной операции.

По мнению большинства ученых, течение эндометриоза провоцируется и усугубляется в результате воздействия собственных гормонов эстрогенов и в состоянии относительной гиперэстрогении [14]. Подавляющее большинство современных методов терапии сводятся к снижению или подавлению выработки эстрогенов организмом, тем самым облегчая проявления заболевания [15].

Среди медикаментозных методов терапии эндометриоза применяются:

- комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК)
- прогестины – пероральные прогестагены, диеногест, левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС)
- даназол
- агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)
- негормональные дополнительные методы лечения (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), фитокорректоры).

Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система

ЛНГ-ВМС относят к средствам пролонгированной контрацепции. Она также представляет собой консервативный метод эффективной борьбы с эндометриозом. Это гормональная внутриматочная спираль, которая выделяет местно прогестаген левоноргестрел. В отличие от оральных контрацептивов (как КОК, так и чистых прогестиновых таблеток мини-пили) выделяемое количество (концентрация) прогестагена в системе постоянно, и это позволяет оказывать непрерывное подавляющее воздействие на эндометрий. Такое местное лечение препятствует прогрессированию болезни, дальнейшему

распространению гетеротопий, уменьшает болевой синдром. Кроме того, ЛНГ-ВМС – это еще и контрацептивное средство для женщин, не планирующих беременность от 3 до 5 ближайших лет, для тех, кому противопоказаны синтетические эстрогены. Система подходит для кормящих мам и лиц в возрасте старше 35 лет, которые не в состоянии справиться с привычкой табакокурения. С точки зрения терапии эндометриоза ЛНГ-ВМС особенно показана при ретроцервикальной локализации очагов эндометриоза [16].

Даназол

Лечение таблетками даназола – слабого андрогена – было самым широко распространенным методом терапии эндометриоза в конце XX в. – начале XXI в. Он эффективно подавляет симптомы заболевания уже в течение первых 2 мес. приема препарата, курс лечения в среднем продолжается 6 мес. Но из-за того, что даназол является андрогеном, он вызывает типичные побочные эффекты, такие как угревая сыпь, повышенная сальность кожи и волос, приливы жара и увеличение массы тела. Многие женщины не готовы смириться с такими побочными явлениями и демонстрируют низкую приверженность к данной терапии [17].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, поэтому лечение, которое снижает выработку этого гормона в организме, очень эффективно как для снятия болей, так и для подавления очагов гетеротопий. Способность аГнРГ бороться с эндометриозом не уступает другим гормонсодержащим методам. Но длительное применение аГнРГ приводит к выраженному дефициту эстрогенов вплоть до гипоестрогении. Гипоестрогеновое состояние оказывает противовоспалительное действие на эндометрий, на очаги эндометриоза, на гормональные рецепторы в эндометрии.

Но при длительном течении гипоестрогении также проявляется в симптомах постменопаузы – приливах жара к лицу, ночных потах, вегетативных расстройствах,

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, поэтому лечение, которое снижает выработку этого гормона в организме, очень эффективно как для снятия болей, так и для подавления очагов гетеротопий

бессоннице, урогенитальных симптомах: сухости влагалища, снижении либидо и диспареунии, а также в последующей потере костной массы. Терапию аГнРГ с самого начала необходимо проводить в комбинации с компенсирующей «возвратной» («add-back») гормональной терапией и только в этом случае ее можно применять более длительно (до 12 мес.) (уровень доказательности Ia). В настоящее время эти препараты относят ко второй линии терапии, назначаются при невозможности использования или неэффективности других средств [18].

² Эмпирическая, т. е. проводимая без подтверждения диагноза результатами визуального наблюдения и гистологического исследования терапия при тазовых болях, предположительно вызванных эндометриозом; может быть предпринята только после тщательного обследования больной и исключения других, негинекологических причин возникновения наблюдающихся симптомов и лишь врачом, имеющим большой опыт лечения этого заболевания, при условии исключения объемных образований в брюшной полости (эндометриоидные кисты, ретроцервикальный эндометриоз). Недопустимо медикаментозное лечение эндометриоидных кист яичников без верификации диагноза, т. к. предполагаемая «эндометриоидная киста» на самом деле может быть опухолью яичника или «переродиться» в нее в процессе лечения (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация»).

Нестероидные противовоспалительные препараты

В течение многих десятилетий НПВП (например, напроксен, ибупрофен, диклофенак) широко использовались для лечения боли, вызванной эндометриозом [19]. Применение данных препаратов не является специфическим лечением эндометриоза, их длительный прием может также вызывать развитие осложнений, особенно со стороны органов желудочно-кишечного тракта [20, 21].

Прогестагены

Прогестагены, с одной стороны, тормозят рост очагов эндометриоза, а с другой – при циклическом приеме снижают выработку эстрогенов яичниками. Признаком эффективного действия гестагенов может стать прекращение менструаций. По своей эффективности они не уступают стандартному лечению эндометриоза в XX в. – инъекциям, которые создают в организме искусственную менопаузу и, таким образом, подавляют очаги эндометриоза. Препараты этого класса прежних поколений обладали целым рядом побочных эффектов, невысокой эффективностью и плохой переносимостью. Гестагены нового поколения, напротив, крайне эффективны в лечении эндометриоза, их побочные эффекты минимальны. Лидер среди них – диеногест, как лечебный монопрепарат, так и в составе КОК.

Диеногест

Это прогестаген современного IV поколения, который эффективно воздействует на эндометриоидные разрастания и облегчает хроническую тазовую боль, боли при менструациях и половом акте, поскольку оказывает ярко выраженное антиэстрогенное воздействие, активирует только прогестероновые рецепторы. Прогестагены оказывают также блокирующее влияние на известные ключевые звенья патогенеза эндометриоза, такие как пролиферация, ангиогенез, а также воспаление.

Среди прочих преимуществ диеногеста следовало бы отметить минимальное влияние на функцию печени и в целом на обмен веществ, что очень важно с учетом того, что лечение эндометриоза продолжается не один месяц. Диеногест универсален для лечения эндометриоза, он рекомендуется как стартовая терапия эндометриоза, а также как профилактика его рецидивов после операции. Консенсус по современному лечению эндометриоза (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье³) позиционирует диеногест в качестве препарата первой линии лечения эндометриоза.

Диеногест эффективен при лечении эндометриоза по сравнению с другими современными гормональными методами даже в отношении достаточно тяжелых его форм, а гипотеза о превосходстве над ним препаратов агНРГ оказалась несостоятельной. В своем сравнительном исследовании японские клиницисты в выпуске «Fertility and Sterility» пишут, что прогестин диеногест столь же эффективен, как агНРГ бусерелин, в отношении уменьшения выраженности симптомов эндометриоза, и лечение им сопровождается менее значительным снижением костной массы. Они объясняют это высокой селективностью в отношении прогесте-

роновых рецепторов и антипролиферативной активностью в изолированных человеческих эндометриальных клетках, диеногест также ингибирует секрецию цитокинов эндометриальными стромальными клетками [22].

Ряд исследователей выясняли, насколько долго можно безопасно и эффективно использовать диеногест, для чего были проведены 24- и 53-недельные двойные слепые рандомизированные с двойной маскировкой исследования, включавшие использование 1 мг диеногеста 2 раза в сутки (утро и вечер) и 300 мг интраназального бусерелина 3 раза в сутки (утро, день и вечер) [23]. Доза диеногеста 1 мг была достаточной для супрессии овуляции, но процесс созревания фолликулов в яичниках при этом полностью не прекращался, что подтверждалось подъемом уровня эстрадиола в плазме крови, для подавления чего требовалась более высокая, чем 2 мг, доза диеногеста.

Диеногест универсален для лечения эндометриоза, он рекомендуется как стартовая терапия эндометриоза, а также как профилактика его рецидивов после операции. Консенсус по современному лечению эндометриоза (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье) позиционирует диеногест в качестве препарата первой линии лечения эндометриоза

Эти два препарата во время отсутствия менструации были одинаково эффективны в облегчении всех пяти документированных симптомов: боли в животе, люмбаго, боли при дефекации, половом акте и внутреннем гинекологическом обследовании. Авторами отмечалось также существенное уменьшение физической боли по шкале «Short Form-36 Quality of Life» (22,2 для диеногеста и 18,5 для бусерелина) [24]. Меньше пациенток в группе диеногеста сообщали о приливах, но было больше жалоб о мажущих кровянистых выделениях из половых путей (71,9 и 53,7%), число случаев кровотечений «прорыва» и их интенсивность снижались по мере продолжительности лечения, что не отразилось на показателях (4,4 и 5%) отказа от дальнейшего лечения. Вторыми по частоте встречаемости были жалобы на головные боли (18,5%), а также запоры (10,4%), но ни один из побочных эффектов не был пациентками оценен как серьезный для того, чтобы прекратить прием диеногеста [24].

Диеногест также вызывал меньшее снижение минеральной плотности костной ткани к концу исследования (-1,0 против -2,6%), которое ученые приписывают более высокой концентрации сывороточного эстрадиола во время лечения диеногестом [25]. Отсутствие эндометриоидных эктопий достигнуто у 25% пациенток каждой группы. 86,2% пациенток, использовавших диеногест, и 80% лечившихся трипторелином были удовлетворены лечением. 15 женщин, лечившихся диеногестом, и 12 из группы, использовавшей трипторелин, в течение 12 мес. от конца лечения спонтанно забеременели желанными беременностями ($p = 0,71$) [25].

³ Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье, Франция.

Потенциальные плюсы диеногеста неоспоримы, он безопасен и эффективен на протяжении приема в течение 2 последовательных лет исследования, хотя в настоящее время обычные сроки приема гораздо меньше, чаще всего 6 мес. [26]. Эффективность лечения установлена не ниже, чем при терапии агонистами рилизинг-гормонов [27]. Полученные результаты позволяют предположить, что монопрепарат диеногеста наравне с диеногестсодержащим КОК может стать новой терапевтической альтернативой для лечения эндометриоза.

Комбинированные оральные контрацептивы

Несмотря на то что КОК специально не разрабатывались для лечения эндометриоза, они являются препаратами первой линии терапии и одними из самых популярных и часто используемых в мире средств для лечения этой болезни [28]. Их назначают женщинам, у которых нет абсолютных противопоказаний к приему синтетических прогестинов и которые к тому же нуждаются в плановой контрацепции. Достаточно давно [29] для лечения эндометриоза использовались различные КОК [30], но желательно выбирать препараты с относительно низким содержанием эстрогенного компонента (низкодозированные – 35–30 мкг этинилэстрадиола или микродозированные – ниже 20 мкг этинилэстрадиола) и гестагеном типа диеногеста, который, согласно современным научным данным, подавляет эндометриозидные эктопии в наибольшей степени [31]. Согласно рекомендациям ведущих гинекологических обществ, КОК относят к препаратам первого выбора (хотя и без одобренных показаний), которые применяют для купирования связанной с эндометриозом дисменореи и тазовой боли. Потенциальными преимуществами КОК являются низкая цена, небольшое число регистрируемых побочных эффектов и возможность длительного лечения. Хотя КОК используются для лечения эндометриоза в течение многих лет, только в нескольких клиниках было проведено их сравнение с другими медикаментозными методами терапии (уровень доказательности Ia) [32]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что применение низкодозированных КОК прекрасно обеспечивает контроль менструального цикла, снижает интенсивность боли, связанной с эндометриозом (уровень доказательности Ib) [32]. Лечебные неконтрацептивные свойства КОК частично обусловлены теми же механизмами, которые обеспечивают и сам противозачаточный эффект: антигонадотропным действием, торможением фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках, подавлением митотической активности в эндометрии и миометрии, влиянием на процессы межклеточного и внутриклеточного сигналинга. При этом превалирование механизмов зависит от свойств гестагенов, от их способности связываться с различными рецепторами. При эндометриозе важными в механизме действия КОК являются ановуляция, децидуализация стромы с последующей атрофией очагов эндометриоза [8, 33]. Тем не менее пока недостаточно данных о влиянии синтетического эстрогенного компонента в составе КОК на течение эндометриоза; теоретически нельзя исключить потенциальную стимуляцию развития, прогрес-

сирования или рецидивирования заболевания в зависимости от его характеристик, поскольку эндометриоз – эстрогензависимое заболевание [34].

В настоящий момент в ряде клиник европейских стран и Японии идут исследовательские работы, надеющиеся подтвердить долговременную безопасность такого лечения [35].

Ряд отечественных ученых, напротив, считает, что именно доказанное регрессивное воздействие на очаги эндометриоза и возможность длительного безопасного использования КОК (т. к. гормональная контрацепция лекарством не является, а с учетом использования у здоровых женщин имеет высочайшую степень безопасности) является прямым показанием для антирецидивного постоперационного лечения и улучшения качества жизни пациенток [36]. С учетом того, что эндометриозу подвержены женщины с двухфазным циклом, с овуляцией, но с отягощенным гинекологическим анамнезом, вполне оправданна, по мнению авторов, в патогенетической профилактике эндометриоза и профилактическая роль использования КОК с раннего репродуктивного возраста и в интергенетических интервалах [37].

Использование КОК при эндометриозе – рациональное лечение, обладающее сопоставимой эффективностью, хорошей переносимостью и доступностью по сравнению с лечебными гормональными препаратами. При этом таблетированную гормональную контрацепцию, как известно, можно использовать не просто долгое время [38], а в непрерывном режиме, что относится к ее особенностям.

Несмотря на то что КОК специально не разрабатывались для лечения эндометриоза, они являются препаратами первой линии терапии и одними из самых популярных и часто используемых в мире средств для лечения этой болезни

Почти два десятилетия назад ученые предложили использовать КОК в пролонгированном режиме, т. е. увеличить продолжительность приема препарата свыше 21 дня, используемых при стандартном контрацептивном цикле. Были предложены т. н. короткие и длинные схемы пролонгированного приема КОК [39]. Они позволяют отложить менструацию от нескольких дней до 4 нед., прием таблеток из последующей упаковки начинается сразу же после окончания предыдущей. Причинами отсрочки менструалоподобной реакции и удлинения искусственного «цикла» могут быть как медицинские показания (например, при плановом оперативном вмешательстве), профессиональная деятельность, так и личные обстоятельства – отправление религиозных ритуалов, интимная жизнь, отпуск, занятия спортом, выступления и др.

Продолжительное лечение с помощью КОК с диеногестом без перерывов

Непрерывный режим приема КОК имеет значительные преимущества при лечении эндометриоза по сравнению с

циклическим режимом, состоящим из 3 нед. приема КОК и 1 нед. перерыва [40]. В настоящее время в качестве консервативной терапии первой линии рекомендуемым назначением считается непрерывный режим КОК в течение 3–9 мес., при этом гарантированно блокируется обратный заброс менструального детрита, содержащего эндометрий, в брюшную полость, что является действенной профилактикой последующего рецидивирования эндометриоза.

Установлено, что перевод женщин с тяжелой формой дисменореи с циклического на непрерывный режим приема препаратов способствовал снижению интенсивности боли через 6 мес. на 58%, а через 2 года – на 75% ($p < 0,001$) [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Наталья К., 24 года. Находится на диспансерном учете в женской консультации по поводу эндометриоза. Впервые обратилась в 2011 г. с жалобами на альгодисменорею, диспареунию, дисхезию, отсутствие беременностей при половой жизни без предохранения в течение 4 лет.

Обследована в стационаре, лапароскопически и гистологически верифицирован диагноз наружного генитального эндометриоза II степени распространения согласно классификации R-AFS.

Для количественной оценки болевых симптомов, определения тяжести и интенсивности боли использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с градацией боли от 0 (нет боли) до 100 мм (нестерпимая боль). Пациентка оценивала по ВАШ отдельно следующие параметры: тяжесть дисменореи, диспареунии и интенсивность хронической тазовой боли. Оценка по ВАШ и стандартное клиническое обследование проводились перед началом лечения диеногестсодержащим КОК и каждые 3 мес. терапии. Кроме того, оценивались побочные эффекты лечения, проводились гинекологический осмотр, гистологическое, ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным датчиком.

Пациентке в сентябре 2013 г. с целью противорецидивного лечения эндометриоза назначен комбинированный низкодозированный контрацептивный препарат Силует («Гедеон Рихтер», Венгрия), содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола. Контрацептив назначен по схеме: сначала на 3 мес. в циклическом (21/7), затем на 6 мес. в непрерывном режиме, без семидневных интервалов (21 + 21 + 21 и т. д.). Ко второму циклу приема препарата пациентка отмечала уменьшение боли при «кровотечении отмены». К 3-му мес. приема резко сократился объем теряемой крови во время отмены КОК и менструалоподобной реакции, исчезли мажущие кровянистые выделения, продолжавшиеся прежде по несколько дней до и после менструации. К 4-му мес. на фоне непрерывного режима приема Силуета женщина отмечала улучшение общего самочувствия и настроения, уменьшение чувства тяжести внизу живота. К 6-му мес. непрерывного приема препарата менструалоподобная реакция отсутствовала, жалоб на боли или тяжесть внизу живота не предъявляла.

Силует®
 2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7
 низкодозированный комбинированный
 оральный контрацептив



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ
 постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма – 21/7*
- Отсутствие:
 - андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®


ГЕДЕОН РИХТЕР
www.g-richter.ru

реклама

Клинические исследования: ко 2-му мес. приема комбинации диеногеста и этинилэстрадиола при гистологическом исследовании аспирата эндометрия имеются мелкие железы с уплотненным эпителием и участки стромы пролиферативного типа. К 3-му мес. имела место гипоплазия эндометрия, к 4-му – полная атрофия. К 6-му мес. гистологическая картина атрофического эндометрия с неполноценной преддецидуальной трансформацией клеток стромы.

Заслуживает внимания динамика регресса болевого синдрома после лечения Силуетом. До начала лечения пациентка оценивала болевой синдром по ВАШ как $65,3 \pm 11,5$ мм. Через 3 мес. среднее значение ВАШ снизилось по сравнению с исходным на 26 мм, через 6 мес. – на 5 мм, через 9 мес. – на 13 мм.

Оценка выраженности диспареунии оценивалась также через 3, 6 и 9 мес. от начала терапии Силуетом. Этот параметр, угнетающий качество половой жизни, достоверно улучшился при проведении консервативного лечения.

При лечении пациентки диеногестсодержащим контрацептивным препаратом Силует в циклическом, а затем непрерывном режиме нами регистрировались незначительные побочные эффекты. В течение первых 3 мес. циклического приема (21/7) пациенткой отмечались скудные выделения мажущего характера, возникавшие в конце трехнедельного приема КОК, редкие головные боли, повышенная эмоциональная лабильность, некоторое снижение либидо. Все указанные симптомы не требовали

медикаментозной коррекции, исчезли самостоятельно к четвертому циклу приема и не повлияли на приверженность пациентки к продолжению лечения.

Клиническая эффективность Силуета у данной пациентки проявлялась в плановом отсутствии беременности на протяжении всего курса лечения эндометриоза, в уменьшении менструальной кровопотери с последующей запланированной аменореей, достигнутой в непрерывном цикле приема. Этиопатогенетический эффект Силуета продемонстрирован в последовательном регрессе тазовых болей, что наблюдались в течение всех 9 мес. лечения. Через 9 мес. с момента окончания терапии у пациентки не отмечалось рецидива исходного уровня болей, а в октябре 2015 г. у пациентки наступила желанная самопроизвольная беременность.

В заключение, принимая во внимание изложенное, необходимо отметить, что с учетом доказанных преимуществ и стойкого лечебного действия при эндометриозе прогестагена диеногеста, а также в связи с требуемой длительностью консервативного лечения для терапии следует отдать предпочтение комбинированному низкодозированному контрацептивному препарату, содержащему диеногест, а с учетом надежности, приемлемости и соотношения цена/качество, по нашему мнению, им будет являться Силует («Гедеон Рихтер», Венгрия), содержащий 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола.



ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) <http://www.who.int/life-course/news/events/accountability-post-2015-consultation/en/>, на 30 ноября 2015 г.
2. Muneyirci-Delale O, Sinaai N, Charles C et al. Changes in quality of life (QOL) in women with symptomatic endometriosis by pain type during treatment. *Fertility and Sterility*, 2010 September, 94, 4: S206.
3. Muneyirci-Delale O, Charles C, Sinaai N et al. Health-related quality of life improvement in women with endometriosis-associated pain during treatment. *Fertility and Sterility*, 2014 September, 102, 3: e14.
4. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и соавт. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*, 2011, 6: 78-81.
5. ASRM (American Society for Reproductive Medicine). The Practice Committee. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2012, 98: 591-598.
6. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозная болезнь. Гинекология: Руководство для врачей, Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008. 840 с.
7. <http://www.asrm.org/FertilityAndSterility/>, на 27 ноября 2015 г.
8. Адамян Л.В. и соавт. Эндометриоз: диагностика, лечение, реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных, М., 2013, 65 с.
9. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*, 2011, 6: 66-77.
10. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 3, 4.
11. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. *Гинекология*, 2008, 5: 74-79.
12. Логинова О.Н., Сонова М.М. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*, 2011, 6: 28-29.
13. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. *Consilium medicum*, 2002, 4(10): 8-12.
14. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
15. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. Review. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15: 587-607.
16. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4. CD005072.
17. Selak V, Farquhar C, Prentice A et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 4. CD000068.
18. Mitwally MF, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause*, 2002, 9: 236-241.
19. Stefano Luisi, Gabriele Centini, Lucia Lazzeri Current approach to treatment of pain in patients with endometriosis: results of a survey of specialists in Italy. *Journal of Endometriosis*, 2015, 7(1): 49-50.
20. Allen C, Hopewell S, Prentice A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 4. CD004753.
21. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium. – Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc. 2006.
22. Tasuku Harada, Mikio Momoeda, Yuji Taketani, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis -- a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and Sterility*, 2009, 91(3): 675-681.
23. Cosson M, Querleu D, Donnez J 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.
24. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*, 2010, 25: 633-641.
25. Momoeda M, Taketani Y. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther*, 2007, 35: 769-783.
26. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 216-226.
27. Yoshiaki Ota, Masaaki Andou, Shiori Yanai, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *Journal of Endometriosis*, 2015, 7(2): 63-67.
28. Haider Z, D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risk of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2009, 23: 249-262.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

Н.А. ЛОМОВА, к.м.н., Н.В. ДУБРОВИНА, к.м.н., И.Е. ДРАГУН, к.м.н., Е.С. ТОЛСТОПЯТОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ГЕМОРРОЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ:

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Геморрой является одним из наиболее распространенных заболеваний во время беременности и послеродовом периоде. Заболевание имеет острую и хроническую формы, проявляясь в виде тромбоза, воспаления и кровотечения. По течению заболевания выделяют хроническое и острое. Острый геморрой является осложнением хронического течения и подразделяется по выраженности тромбоза и воспаления. Эта классификация соответствует патогенезу геморроя, удобна и дает возможность в практической работе, в зависимости от стадии заболевания и степени выраженности, эффективно определить показания и выбрать необходимый способ лечения. Консервативное лечение острого и хронического геморроя направлено на купирование симптомов острого геморроя, предотвращение осложнений, профилактику обострений при хроническом течении.

Применяемые лекарственные препараты обладают противовоспалительным, обезболивающим, гемостатическим действиями, улучшают кровоток и микроциркуляцию крови в кавернозных образованиях. В статье представлены данные о препарате выбора при лечении геморроя у беременных и родильниц.

Ключевые слова:

геморрой

лечение

местная терапия

постеризан

Геморрой – патологическое увеличение геморроидальных узлов, проявляющееся периодически кровотечениями, выпадением узлов из анального канала и частыми воспалениями.

Основой геморроя являются кавернозные образования, которые располагаются в виде внутренних узлов в анальном канале и наружных узлов под кожей промежности в непосредственной близости от анального отверстия.

Главным фактором развития геморроя выступает нарушение оттока крови по венам от кавернозных телец прямой кишки и их последующая гиперплазия в ее дистальном отделе и анальном канале. Кавернозные тельца располагаются в области основания морганиевых колонн диффузно или в трех зонах: на левой боковой, правой переднебоковой и правой заднебоковой стенках анального канала, они анатомически отличаются обилием прямых артериовенозных анастомозов. В связи с этим при геморрое кровотечения носят артериальный характер и представляют опасность для пациента. К причинам возникновения геморроя относят врожденную функциональную недостаточность соединительной ткани, нарушение нервной регуляции тонуса венозной стенки, повышение венозного давления вследствие запоров, длительной работы в положении стоя или сидя [1–3].

Важным предрасполагающим фактором развития геморроя у женщин являются беременность и роды, предшествующие хронические запоры, давление на стенки кишки со стороны матки, находящейся в неправильном положении, а также застой в системе воротной вены и др. [1, 2]. По статистике, у нерожавших женщин геморрой встречается в 5 раз реже, чем у рожавших хотя бы один раз. Геморрой встречается у 7,7% небеременных, у 25,7% беременных и у 49,8% родильниц. Геморрой у беременных зачастую осложняет течение родов и послеродовой период [4–6]. В 40% случаев отмечается сочетание наружного и внутреннего геморроя. Локализованный наружный геморрой наблюдается у 10% больных [2, 3, 5].

Запоры, часто встречающиеся у женщин во время беременности, в послеродовом периоде обычно длятся в течение 3–5 нед. В этот период геморрой протекает особенно мучительно.

Геморрой может проявляться в двух формах – остром и хроническом течении заболевания. По существу эти формы являются фазами одного и того же процесса. Острый геморрой развивается в результате тромбоза геморроидальных узлов, сопровождающегося болями в области заднего прохода. В ряде случаев острое воспаление сопровождается отеком перианальной области и некрозом узлов. Тромбоз геморроидальных узлов является показанием к началу антикоагулянтной терапии под контролем проктолога.

Типичный симптомокомплекс хронического течения заболевания складывается из повторяющихся кровотечений, связанных с дефекацией и выпадением геморроидальных узлов.

Первым грозным осложнением заболевания являются кровотечения из анального канала, которые отмечаются более чем у половины пациентов. Длительное выделение крови из геморроидальных узлов приводит к анемизации пациента. Аноректальное кровотечение, помимо геморроя, может являться симптомом злокачественных опухолей толстой кишки, дивертикулеза, неспецифического язвенного и гранулематозного колитов.

Вторым по частоте симптомом геморроя является выпадение геморроидальных узлов. Между увеличением длительности заболевания, его стадией и частотой выпадения геморроидальных узлов выявляется прямая зависимость.

Кроме того, под маской геморроя протекают такие заболевания, как полипы и колоректальный рак. Таким образом, при проявлениях геморроя обязательным является проведение обследования, включающего пальцевое исследование, ректоскопию, колоно- или ирригоскопию. При подозрении на опухоль необходимо выполнение биопсии и углубленного обследования пациента.

Болевой синдром при хроническом течении геморроя встречается редко и возникает при присоединении такого осложнения, как тромбоз наружных геморроидальных узлов с перианальным отеком, трещиной анального канала, тромбозом и выпадением внутренних геморроидальных узлов. Причиной выраженного болевого синдрома могут быть острый или хронический парапроктит, опухоль прямой кишки с перифокальным воспалением или болезнь Крона с перианальными осложнениями. Слизистые или гнойные выделения характерны для воспалительных и опухолевых заболеваний прямой кишки. Воспалительный процесс перианальной клетчатки может привести к острому парапроктиту, являясь одним из серьезных осложнений геморроя, которое тяжело поддается терапии [1, 2]. Обострение хронического геморроя принято подразделять по выраженности тромбоза и воспаления на три степени:

- I степень – тромбоз наружных и внутренних геморроидальных узлов без воспалительной реакции;
- II степень – тромбоз геморроидальных узлов с их воспалением;
- III степень – распространенный тромбоз наружных и внутренних геморроидальных узлов с воспалением подкожной клетчатки, отеком перианальной кожи, некрозом слизистой оболочки геморроидальных узлов.

Эта классификация соответствует патогенезу геморроя и дает возможность в рутинной практической работе объективно определить показания и выбрать необходимый способ лечения [4].

Клинические симптомы геморроя при беременности не имеют специфических проявлений. Чаще всего это боли в заднем проходе, ректальные кровотечения и анальный зуд. Во время гестационного периода геморрой зачастую выявляется в бессимптомной стадии. Эти женщины не предъявляют жалоб, но при проведении аноскопии обнаруживаются геморроидальные узлы. Своевременное выявление беременных с клинически бессимптомным геморроем и проведение у них профилактических мер

дает возможность предупредить его развитие, осложняющее течение родов и послеродовой период [3, 5, 6].

Нужно отметить, что клиническая картина геморроя у беременных растянута во времени. В начале заболевания появляются неприятные ощущения в области заднего прохода, усиливающиеся после акта дефекации. В дальнейшем присоединяются такие симптомы, как боли, увеличение геморроидальных узлов, кровотечение, анальный зуд и др. [6–8].

В половине случаев у женщин, страдающих геморроем во время беременности, после родов наступает обострение заболевания. Во время второго периода родов происходит механическое сдавление геморроидальных узлов опускающейся головкой плода, в ряде случаев длительное при крупных размерах плода у первородящих. Нарушение венозного оттока и гипоксия тканей создают дополнительные условия для раскрытия артериовенозных анастомозов непосредственно в просвет кавернозных полостей прямой кишки. Чем продолжительнее период родовой деятельности, тем более выражены эти процессы. После родов происходит постепенное сокращение сфинктера заднего прохода, внутренние узлы уменьшаются и самостоятельно вправляются, но при быстром сокращении сфинктера возможно ущемление узлов и развитие острого геморроя [5, 7, 9].

При остром и начальных этапах хронического геморроя проводится консервативное лечение. Целью терапии выступает купирование болевого синдрома и воспаления, нормализация кровообращения в области прямой кишки.

Консервативное лечение включает:

- системную терапию флеботониками и антикоагулянтами,
- местную терапию с применением мазей, гелей, суппозиторий и микроклизм с ранозаживляющим, обезболивающим и противозудным эффектом,
- ношение компрессионного трикотажа.

В половине случаев у женщин, страдающих геморроем во время беременности, после родов наступает обострение заболевания.

Во время второго периода родов происходит механическое сдавление геморроидальных узлов опускающейся головкой плода

Одновременно назначается диета, содержащая продукты, богатые клетчаткой: овощи, фрукты, отруби. Следует исключить из рациона острые блюда, пряности и алкоголь [3, 5, 6].

Геморрой во время беременности и послеродового периода существенно влияет не только на состояние пациентки, но и на качество жизни. При выборе препарата для лечения беременной или кормящей женщины следует учитывать не только его безопасность как для самой пациентки, так и для плода и новорожденного, но и удобство в применении, повышающее комплаентность пациента и конечный эффект лечения.

На сегодняшний день на рынке появился препарат постеризан, относящийся к фармакологической группе иммуномодуляторов. Он стимулирует факторы иммунного

ответа на локальном уровне, способствуя повышению регенерационных способностей поврежденных тканей и их быстрому восстановлению. Таким образом, местная терапия постеризаном обладает всеми необходимыми для консервативного лечения эффектами: ранозаживляющим, обезболивающим и противозудным.

Постеризан – препарат для местного применения при заболеваниях аноректальной области. Производится фармацевтической компанией Dr. Kade, Германия, фарм-дистрибьютором на российском рынке является компания «Катрен».

Содержащиеся в постеризане антигены клеточных стенок и метаболиты кишечной палочки повышают местную резистентность тканей к воздействию патогенной микрофлоры, контактируя со слизистой оболочкой прямой кишки и кожей аногенитальной области. Препарат оказывает воздействие на факторы иммунного ответа на локальном уровне и увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, уменьшает экссудацию сосудов при воспалении, нормализует проницаемость и тонус кровеносных сосудов, стимулирует регенерацию поврежденных тканей. В состав препарата входят инактивированные микробные клетки *E. coli* и комплекс вспомогательных веществ.

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: мазь и свечи. Показаниями к применению служат следующие показания: упорное течение геморроя, перианальный дерматит, выделения и жжение в анальной области вследствие геморроидальных заболеваний, анальный зуд, анопиллит, экземы, анальная трещина.

Мазь наносят тонким слоем на пораженный участок кожи и слизистой оболочки утром и вечером, а также после каждого акта дефекации. Для более глубокого введения мази в анальный канал можно использовать навинчивающийся аппликатор, прилагаемый к комплекту. Свечи ректальные применяют утром и вечером, а также после каждого акта дефекации. Возможно комбинированное использование мази и суппозиториев. Курс лечения продолжается 2–3 нед.

В редких случаях возможны аллергические реакции у пациентов с повышенной чувствительностью к фенолу. Противопоказан препарат при бактериальных и грибковых инфекциях в области лечения повышенной чувствительности к гидрокортизону или другим компонентам препарата постеризан форте.

Следует отметить, что местной терапии постеризаном, как и любым другим препаратом для локального консервативного лечения, должны предшествовать необходимые диагностические клинично-лабораторные обследования. Комплекс диагностических мероприятий будет способствовать своевременной диагностике тромбоэмболических осложнений и переходу к оперативному лечению.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПОСТЕРИЗАН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ

Возможно применение постеризана при беременности по показаниям. Нет данных о том, что при приме-

нии препарата постеризан форте гидрокортизон проникает через плацентарный барьер или выделяется с грудным молоком. До настоящего времени не обнаружено никаких сведений, указывающих на повреждающее действие препарата на плод. Вместе с тем препарат постеризан форте, как и все лекарственные препараты, должен применяться при беременности и в период лактации только по назначению врача.

Обострение геморроя, особенно в сочетании с послеродовыми травмами промежности, являются наиболее частыми заболеваниями, влияющими на качество течения послеродового периода.

Применение при данных состояниях препарата постеризан существенно облегчает клинику течения заболевания, ускоряет процесс заживления, расширяет возможности полноценного совместного пребывания матери и новорожденного, не вызывает побочных явлений.

Таким образом, препарат постеризан сочетает в себе все необходимые качества для эффективного консервативного лечения геморроя и предупреждения его осложнений во время беременности и в послеродовом периоде.

В практике послеродового физиологического отделения препарат постеризан использовался у 36 родильниц с геморроем. У всех пациенток не было отмечено осложнений, положительный результат достигался уже после первых трех дней использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что задачей консервативной терапии геморроя в акушерской практике является устранение основных синдромов ХВН, а также их активная профилактика и лечение. Оптимальный алгоритм ее проведения – комбинация эластической компрессии, системной антикоагулянтной и местной терапии. При этом выбор конкретного препарата должен определяться критериями доказательной медицины и проводится под контролем проктолога.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wall LL. Pelvis, posture and protrusion: evolution and haemorrhoids. *BJOG*, 2014, 121(13): 1672.
2. Zielinski R, Searing K, Deibel MJ. Gastrointestinal distress in pregnancy: prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *Perinat Neonatal Nurs*, 2015, 29(1): 23–31.
3. Altomare DF, Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(17): 2343–9.
4. Воробьев Г. И., Шелыгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. М.: Митра-Пресс, 2002.
5. Шехтман М.М., Козинова Н.В. Геморрой у беременных. *Гинекология*, 2004, 6, 6: 7–12.
6. Abramowitz L. Management of hemorrhoid disease in the pregnant woman. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008 May, 32(5 Pt 2): S210–4. Epub 2008 May 23.
7. Hollingshead JR, Phillips RK. Haemorrhoids: modern diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*, 2015, 1: 67–74.
8. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am*, 2010, 90(1): 17–32.
9. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complication: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(1): 181–188.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов объединяющий государственные реестры Белоруссии, Казахстана, Армении, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

➤ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

С.М. ВОЕВОДИН, д.м.н., профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва
Т.В. ШЕМАНАЕВА, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

ПРОФИЛАКТИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Повреждение центральной нервной системы у плода является одной из важных тем в современной медицине, т. к. относится к тяжелым врожденным заболеваниям с неблагоприятным прогнозом, сопровождающимся гибелью плода и новорожденного или тяжелой инвалидизацией. Применение фолиевой кислоты или поливитаминов в периконцептуальный период относится к эффективным способам первичной профилактики пороков развития нервной трубки.

Ключевые слова:

фолиевая кислота
 метилирование ДНК
 беременность
 дефекты нервной трубки
 пороки развития у плода

Аntenатальное повреждение центральной нервной системы (ЦНС) у плода является одним из наиболее часто встречаемых врожденных заболеваний. Аномалии развития головного и спинного мозга составляют от 10 до 30% от всех пороков развития. По данным литературы, частота врожденных поражений ЦНС варьирует от 1–2 случаев на 1 000 до 1 случая на 100 родов. Классификация пороков нервной системы основана на макроскопических и патогенетических признаках конкретного заболевания [1–8]. Пороки развития ЦНС относятся к тяжелым врожденным заболеваниям с плохим прогнозом, которые могут сопровождаться либо гибелью плода или новорожденного, либо тяжелой инвалидизацией [1, 2, 9, 10]. Диагностические данные даже только о возможном наличии каких-либо признаков поражения ЦНС у плода активно влияют на акушерскую тактику (прерывание беременности, плодоразрушающая операция или отказ от операции кесарева сечения, производимого в интересах плода). Выявление аномалии развития ЦНС у новорожденного определяет не только характер адекватной терапии, но и прогноз возможной социальной жизни ребенка. Такая ситуация обычно чрезвычайно травматична для матери и для семьи в целом, и чем раньше поставлен диагноз, тем меньше отрицательных психологических и социальных последствий. В настоящее время прослеживается значительный прорыв в антенатальной диагностике дефектов развития плода в связи с применением экспертного эхографического исследования, а также пренатальных методов диагностики (хромосомного и генетического анализов и т. д.).

Дефекты нервной трубки (ДНТ) являются аномалиями мультифакторной этиологии. Возможно воздействие разных тератогенных факторов, заболеваний матери

(нарушение жирового обмена, сахарный диабет, гипотиреоз и т. д.) [11–17]. По данным литературы, дефицит фолиевой кислоты (ФК) может являться фактором риска развития ДНТ [18].

Одним из наиболее часто встречающихся пороков развития ЦНС является Spina bifida (рис. 1). Данное заболевание совместимо с жизнью, но характеризуется высокой степенью инвалидизации и социальной дезадаптации больных [14].

В мире частота встречаемости дефектов нервной трубки плода колеблется от 0,17 до 6,39 на 1 000 новорожденных [19]. Так, в Японии она составляет порядка 0,2, а в США – от 0,8 до 1,4 случая на 1 000 новорожденных [20]. В развивающихся странах Африки и Азии показатель рождаемости детей с пороками развития нервной трубки остается достаточно высоким и находится в пределах 2–6 на 1 000 новорожденных [12]. Распространенность пороков развития плода в России к концу XX в. достигла 15% [21], а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20% [22, 23].

В настоящее время прослеживается значительный прорыв в антенатальной диагностике дефектов развития плода в связи с применением экспертного эхографического исследования, а также пренатальных методов диагностики (хромосомного и генетического анализов и т. д.)

Важным различием в прогнозе у плода со spina bifida является дифференцировка на открытую и закрытую формы. При наличии открытой формы Spina bifida прогноз для плода значительно хуже, чем при закрытой форме. Новорожденный, родившийся с открытой формой Spina bifida, имеет тяжелую неврологическую симптоматику в первые часы рождения. Характерны моторные и сенсорные нарушения, зависящие от уровня Spina bifida (чаще пояснично-крестцовая локализация).

Наиболее часто выявляемой формой Spina bifida (90%) является открытая форма – миеломенингоцеле [19],

при которой спинной мозг и твердая мозговая оболочка выходят за пределы позвоночного канала. Сформировавшееся при этом грыжевое выпячивание наполнено спинномозговой жидкостью.

Особенностью клинического течения этой формы миелодисплазии является частое сочетание с гидроцефалией (74,13%), аномалией Киари, сирингомиелией и другими аномалиями ЦНС (57,71%), а также выраженный двигательный дефицит и отсутствие контроля за тазовыми функциями [8].

Проявлениями скрытых дизрафий в раннем возрасте являются расстройства зародышевого развития, такие как гипертрихоз, пигментные пятна, кожные втяжения, подкожные образования, расположенные по средней линии в пояснично-крестцовой области.

В периоды ускоренного роста скрытая форма *Spina bifida* может проявиться синдромом фиксированного спинного мозга, который представляет собой сочетание нарушений чувствительности, слабости в нижних конечностях, тазовых нарушений, трофических и других расстройств.

Спинномозговые грыжи в подавляющем большинстве наблюдений сочетаются с аномалиями головного мозга по типу мальформации Киари II типа [5, 24]. При обнаружении ДНТ у плода возможно развитие выраженного многоводия с ранней манифестацией начиная со II триместра беременности. При проведении исследования биохимических маркеров возможно повышение цифр α -фетопротеина в сыворотке крови беременной, а также амниотической жидкости. На фоне нарастающего количества амниотической жидкости, в результате острого многоводия возможно развитие преждевременных родов. Для закрытых форм *Spina bifida*, не сопровождающихся ликвореей, чаще характерны нормальные цифры α -фетопротеина [9, 25].

В большинстве случаев черепно-мозговых грыж отмечен плохой прогноз из-за большого количества осложнений и частого сочетания с различными аномалиями и генетическими синдромами (Меккеля – Грубера, Гольденхара, Робертса, трисомия 13 и др.). Отмечено, что, несмотря на наличие лечения, в половине случаев дети с грыжей умирают. Во всех случаях наблюдаются тяжелые моторные расстройства, а у половины выживших детей – нормальное интеллектуальное развитие [24, 26].

Агенезия мозолистого тела часто является частью генетических синдромов и множественных пороков развития. В этих случаях прогноз обычно неблагоприятный, т. к. чаще всего наблюдаются синдром Айкарди, хориоритинопатия, эпилепсия, корти-

кальная дисплазия, гипоплазия мозжечка, микрофтальмия и т. д. При изолированной агенезии мозолистого тела в большинстве случаев принято предполагать нормальное интеллектуальное и моторное развитие у будущего ребенка, хотя имеются данные длительных наблюдений, указывающие на возможность развития психозов и затруднения обучения в школе детей с агенезией мозолистого тела [26].

В мире частота встречаемости дефектов нервной трубки плода колеблется от 0,17 до 6,39 на 1 000 новорожденных

Прогноз при наличии синдрома Денди – Уокера (СДУ) может быть различным. Летальность составляет от 27 до 40%, а нормальное интеллектуальное развитие – у 50% выживших детей. Имеются данные о задержке психомоторного развития у 75% детей, родившихся с пренатальным диагнозом СДУ. Известны случаи обнаружения хромосомных заболеваний при наличии СДУ до 46% [27, 28], а также генетических синдромов с аутосомно-рецессивным наследованием, что резко ухудшает прогноз.

При обнаружении СДУ у плода, по мнению Pilu, затруднительно прогнозировать исход для психоневрологического развития из-за сложности диагностики вариантов этого заболевания [24, 29, 30]. Пороки развития, обусловленные нарушением миграции нейробластов, связаны с аномальным развитием коры больших полушариев. Процесс миграции нейробластов начинается с 8-й нед. и заканчивается к 20–25-й нед. гестации. В результате нарушения миграции формируются различные варианты аномалий развития серого вещества мозга: лисэнцефалия, микрополигирия, макрогирия, гетеротопии.

Аномалии развития лица являются частью большой группы пороков, обусловленных различными генетическими и негенетическими синдромами. При пороках развития лица из-за присутствия в области лицевого черепа органов различных функциональных систем организма происходят комбинированные нарушения их функций, что приводит к тяжелой инвалидизации. Современная медицинская коррекция пороков развития лицевого черепа не всегда достигает адекватного медицинского и социального результата. По данным литературы, обнаружение отдельных форм пороков лица указывает на возможное наличие грубых пороков развития ЦНС, что при антенатальном выявлении может существенно влиять на тактику ведения беременности.

Рисунок 1. Раздвоенный остистый отросток позвонка (Observationes medicae, Tulpius N (1641). Amsterdam, Elzevirium, see Libri III, pp. 231)



ния беременности. Поэтому роль пренатального выявления пороков развития лицевого черепа возрастает, причем только эхография (при соблюдении методической корректности в интерпретации эхографических изображений) способна на современном этапе решать данную проблему [1, 2]. Пороки развития ЦНС, обусловленные неполным разделением конечного мозга на два полушария (пороки проэнцефалической группы), также часто сопровождаются специфическими изменениями в строении носа: 1) наличие пробосциса (хоботка); 2) полное отсутствие носа; 3) гипоплазия носа. Эхографическое выявление пробосциса в области нижней части лба (этноцефалии) или в области обычного расположения носа (цефоцефалии) во всех случаях указывает на наличие у плода алобарной или семилобарной голопроэнцефалии.

Приведенные в литературе данные свидетельствуют о значительной клинической тяжести и часто неблагоприятном прогнозе у детей, рожденных с различными аномалиями или внутриутробными поражениями мозга и лица. Точный прогноз обычно возможен в типичных тяжелых случаях. Даже проведение магнитно-резонансной томографии после рождения часто не может четко прогнозировать клиническую картину развития и прогноз. Высокая летальность и необходимость длительного высокотехнологического лечения диктует необходимость использования эффективной ранней диагностики и выработки рациональной тактики ведения беременности и родов у беременных с обнаруженными пороками и заболеваниями ЦНС у плода [31].

Анализируя различные факторы, приводящие к порокам развития, необходимо проводить мероприятия, снижающие риск развития врожденных пороков у плода. Среди этиологических факторов, приводящих к формированию пороков развития у плода, выделяют: генетические и негенетические причинные факторы (например, нутритивный статус или ожирение у матери) [18].

К развитию ДНТ может приводить дефицит фолата у матери, однако возможно нормальное содержание сывороточного фолата у матерей, дети которых рождались с ДНТ [18]. Так как дефицит ФК может являться фактором риска ДНТ, важен тщательный анализ случаев рождения детей с пороками развития.

Распространенность пороков развития плода в России к концу XX в. достигла 15%, а их удельный вес в структуре перинатальной и младенческой смертности составил не менее 20%

Развитие ДНТ связано с авитаминозом, а экзогенное или периконцепционное поступление ФК в организм будущей матери способствует снижению риска ДНТ у плода [32]. Важно отметить, что не только дефицит фолатов в организме беременной является фактором риска ДНТ, но и особенность течения всего процесса метилирования влияет на формирование ДНТ [18].

Для понимания степени влияния дефицита фолатов на увеличение риска пороков развития необходимо вспомнить особенности метаболизма фолатов. Влияя на метилирование ДНК, ФК играет большую роль в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей с активно делящимися клетками.

Развитие ДНТ связано с авитаминозом, а экзогенное или периконцепционное поступление ФК в организм будущей матери способствует снижению риска ДНТ у плода

Биотрансформация ФК сопряжена с трансформацией аминокислоты метионина, поступающей с белковой пищей. Цикл трансформаций метионина включает гомоцистеин, метионин, S-аденозилгомоцистеин и S-аденозилметионин; последний влияет на метилирование ДНК, создавая большую часть биологических эффектов фолатов. ФК важна для одноуглеродного метаболизма, играющего важную роль в различных клеточных реакциях (метаболизм аминокислот, биосинтез пурина и пиримидина, образование первичного метилирующего агента S-аденозилметионина) [33]. В физиологических условиях содержащийся в пище фолат всасывается в желудочно-кишечном тракте (кишечнике и/или печени), метаболизируется до 5-метил-тетрагидрофолата (5-метил-ТГФ), затем проходит полиглутамацию. ФК, содержащаяся в обогащенных продуктах и пищевых добавках, первично метаболизируется до дигидрофолата ферментом дигидрофолатредуктазы в печени, а затем трансформируется в тетрагидрофолат (ТГФ), являющийся субстратом для полиглутаматсинтетазы. Полиглутаминовая форма ТГФ, образованная в результате потребления ФК или фолата с пищей, является основной молекулой – акцептором фолата в одноуглеродном цикле. Затем ТГФ превращается в 5,10-метил-ТГФ пиридоксин-зависимой серингидроксиметилтрансферазой, а затем необратимо метаболизируется до 5-метил-ТГФ ферментом MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза). 5-метил-ТГФ выступает в роли первичного донора метильных групп для реметилирования гомоцистеина в метионин [34–36]. По данным литературы, одной из причин ДНТ является нарушение регуляции генов основного метаболического пути фолата или метионинсинтазы [37, 38]. Частота встречаемости гетерозиготной недостаточности MTHFR выше в популяции, чем гомозиготной форма генетического дефекта. При гомозиготном дефекте MTHFR отмечаются разные поражения нервной системы. Таким образом, весь метаболизм ФК модулируется несколькими фолатными коэнзимами. Основной функцией такого коэнзима является модулирование метаболического пути за счет приема или отдачи одноуглеродной группы. Исследования ФК-индуцированного метилирования и подробный анализ метаболического пути фолата и его роли в закрытии нервной трубки будут открывать новые перспективы в профилактике пороков развития у плода.

Учитывая, что ДНТ является следствием дефицита фолатов, необходим прием ФК, приводящий к снижению



Глазки
от мамы

Щечки
от мамы



ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

Губки
от бабушки

А для здорового
развития
понадобится Элевит

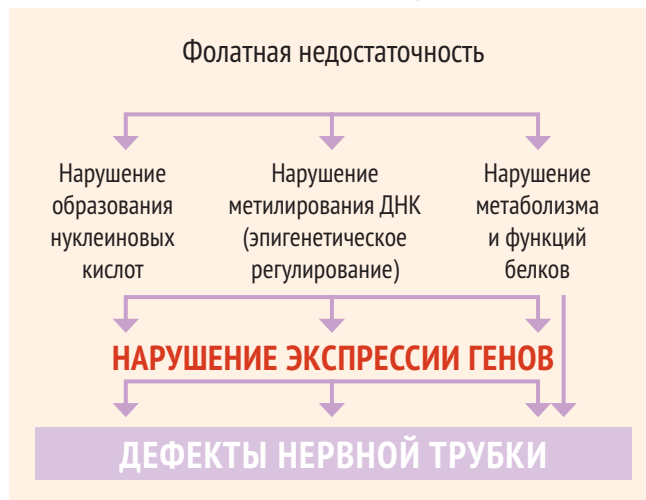
- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов¹
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода²
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР²

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Поливитамины с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg. of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re. 2009, № 79(2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.
2. Эндрю Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр 437–449.

Информация для медицинских работников. Реклама L.RU.MKT.CC.07.2015.0825

Рисунок 2. Дефекты нервной трубки при фолатной недостаточности (Greene ND1, Copp AJ. Neural tube defects. Annu Rev Neurosci. 2014. 37: 221-42)



частоты различных аномалий развития и врожденных мальформаций.

При этом имеет значение доза ФК и время начала применения. Так, было показано, что при приеме ФК 800 мкг/сут уровень фолатов в эритроцитах, обеспечивающий максимальный защитный эффект – 906 нМ/л, достигается в течение 4 нед., и вдвое большее времени необходимо при применении 400 мкг фолатов в сутки [39]. Это обстоятельство имеет решающее значение, т. к. к моменту формирования нервной трубки организм женщины должен быть в достаточной мере «насыщен» фолатами, обеспечивающими нормальное течение процессов нейруляции. В этой связи представляется очевидным, что для предупреждения дефектов нервной трубки применение препаратов фолиевой кислоты необходимо начинать в периоде прекоцепции, т. к. нейруляция происходит в сроки от 21 до 28 дня внутриутробного развития.

При этом имеет значение доза ФК и время начала применения. Так, было показано, что при приеме ФК 800 мкг/сут уровень фолатов в эритроцитах, обеспечивающий максимальный защитный эффект – 906 нМ/л

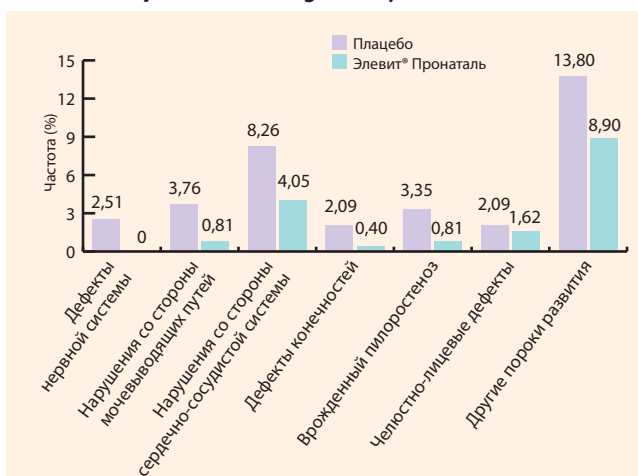
Следует также отметить, что для адекватной реализации фолатного цикла необходимо применение фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами группы В – В₁₂, В₆, В₂, а также никотиновой кислотой.

Дефицит витаминов и микроэлементов может иметь негативные последствия в виде репродуктивных потерь, нарушений нормального физического и психического развития плода. Сбалансированный рацион питания женщины в целях предгравидарной подготовки полностью не обеспечивает потребности организма в витами-

нах и микроорганизмах, т. к. во время беременности в результате интенсивного роста и развития плода потребность в них организма повышается. При развитии осложнений во время беременности (токсикоз) происходит ограничение потребления пищевых продуктов и снижение поступления в организм необходимых нутриентов. В настоящее время с целью профилактики дефицита ФК возможно использование препарата Элевит® Пронаталь (Roche), содержащего 12 витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Этот витаминно-минеральный комплекс содержит витамины в оптимальном для беременных количестве: ФК – 0,8 мг, А – 1,2 мг, В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг. Препарат принимается внутрь после еды по 1 таблетке в сутки за 3 мес. до беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Элевит® Пронаталь рекомендован для профилактики дефицитных состояний ФК, играющей важную роль в формировании пороков развития у плода. Элевит® Пронаталь может использоваться для профилактики врожденной патологии в рамках комплексной программы, включающей медико-генетическое обследование (кариотипирование супругов, определение носительства мутаций фенилкетонурии и муковисцидоза, молекулярное тестирование генов предрасположенности, таких как ген метилен-ТГФ-редуктазы, определение уровня гомоцистеина в плазме крови).

Профилактическая эффективность ФК в составе ВМК в отношении врожденных дефектов развития была дока-

Рисунок 3. Эффективность препарата Элевит® Пронаталь в снижении рисков врожденных пороков развития (A. Czeizel, Budapest, Hungary. Primary prevention of neural tube defects and some major congenital abnormalities. Published by Paediatric drugs 1995)



В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании препарата Элевит® принимали участие 5 453 женщины, при этом продолжительность исследования составила 6 лет. Элевит® Пронаталь показал значительную эффективность в снижении риска нескольких врожденных пороков развития, а также способствовал улучшению самочувствия матери.

зана в рандомизированном плацебо-контролируемом Венгерском исследовании под руководством профессора Э. Цейцеля с участием 5 453 тыс. женщин, которые принимали ВМК с содержанием 800 мкг ФК (Элевит® Пронаталь) за 1 мес. до зачатия и в I триместре беременности. Результаты исследования профессора А. Цейцеля показали: препарат снижал риск развития дефектов нервной трубки плода на 92% (рис. 2, 3) [40].

Элевит® Пронаталь – единственный ВМК с доказанной защитой плода от пороков развития.

Предгравидарная подготовка включает необходимость использования достаточных доз ФК у женщин, планирующих беременность. Использование витаминно-минеральных комплексов способствует улучшению здоровья женщин, а также здоровому зачатию, нормальному течению беременности и рождению здоровых новорожденных. Профилактика недостаточности витаминов во время беременности направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Ультразвуковая диагностика пороков развития лица и ЦНС у плода во II и III триместре беременности. *Врач-аспирант*. Воронеж, 2011. 6.3(49): 393-397.
2. Воеводин С.М. 3D/4D-ультразвуковое исследование плода с нормальным и патологическим развитием. *Гинекология*. 2011. 5/13. 4-8.
3. Fetal renal ultrasound investigation in toxemic pregnancies. A. Suranyi, K. Streitman, L. Kovacs [et al.]. *Orv. Hetil*. 2004. 145 (29). 1511-1516.
4. Gardner WJ. Klippel-Feil syndrome, iniencephalus, anencephalus, hindbrain hernia and mirror movements: overdistention of the neural tube. *Childs Brain*. 1979. 5 (4). 361-379.
5. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999. 181 (4). 997-1006.
6. Iniencephaly: a neuropathologic study. S. Aleksic, G. Budzilovich, M.A. Greco [et al.]. *Clin. Neuropathol*. 1983. 2 (2). 55-61.
7. Lisa M. Winderl Transvaginal Sonographic Demonstration of the Hyaloid Artery in an Anencephalic Fetus. *J. Diagn. Med. Sonography*. 1997. 13 (2). 84-86.
8. Massive intracranial immature teratoma with extracranial extension into oral cavity, nose, and neck. A. Alagappan, K.E. Shattuck, T. Rowe [et al.]. *Fetal Diagn. Ther*. 1998. 13 (5). 321-324.
9. Whittle IR, Besser M. Congenital neural abnormalities presenting with mirror movements in a patient with Klippel-Feil syndrome. Case report. *J. Neurosurg*. 1983. 59 (5). 891-894.
10. Wigglesworth JS. Brain development and the structural basis of perinatal brain damage. *Perinat. Dev. Med*. 1980. 17. 3-10.
11. Prenatal sonographic diagnosis of truncus arteriosus associated with holoprosencephaly. T. Tongsong, S. Khunamornpong, C. Wanapirak [et al.]. *J. Clin. Ultrasound*. 2005. 33 (4). 193-196.
12. Rabi TB, Adeleye AO: Prevention of myelomeningocele: African perspectives. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29: 1533–1540.
13. Reliability of ultrasound examination confirmed at autopsy in fetuses suffering from Dandy-Walker Syndrome. A. D'Ettore, E. Sole, M. D'Armiento [et al.]. *Minerva Ginecol*. 2003. 55 (4). 63-67.
14. Rendeli C, Ausili E, Tabacco F, Caliendo P, Aprile I, Tonalì P, Salvaggio E, Padua L. Assessment of health status in children with spina bifida. *Spinal Cord*. 2005, 43(4): 230-5.
15. Schmidt H. Respiratory distress syndrome and perinatal cerebral damage viewed under the aspect of the frequency of asphyxia in the newborn with and without cerebral damage (author's transl.). *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 1971. Bd. 55. 84-87.
16. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. M. Brodli, I.A. Laing, J. W. Keeling [et al.]. *Br. Med. J*. 2002. 324(7340). 761–763.
17. The action of blood serum of patients with endogenous psychoses on cell membranes in the human embryonic brain tissue: ultrastructural study. V.M. Buravlev, I.S. Zimin, V.I. Rakhmanova [et al.]. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S.Korsakova*. 2004. 104 (3). 70-72.
18. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes, ELSEVIER, 2nd edition Philadelphia, 2008, 650.
19. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr. Neurosurg*. 2001, 34: 114–120.
20. Agrabawi HE. Incidence of neural tube defect among neonates at King Hussein Medical Center Jordan. *East Mediterr Health J*. 2005, 11 (4): 819–823.
21. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. М., 2000. 4. 7-11
22. Баранов А.Л. Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка на современном этапе. *Педиатрия*. 1990. 7. 5-11.
23. Барашнев Ю.И., Бухарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М., 2004: 338-339.
24. Dare FO, Smith NC, Smith P. Ultrasonic measurement of biparietal diameter and femur in foetal age determination. *West. Afr. J. Med*. 2004. 23 (1). 24-26.
25. Ultrasonography in early pregnancy diagnosis and measurements of fetal size in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). S. Vahtiala, H. Sakkinen, E. Dahl [et al.]. *Theriogenology*. 2004. 61 (4). 785-795.
26. Early development of the forebrain and mid-brain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. H.G. Blaas, S.H. Eik-Nes, T. Kiserud [et al.]. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 1994. 4 (3). 180-181.
27. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in human paediatric hemimegalencephaly. A. Antonelli, A. Chiaretti, T. Amendola [et al.]. *Neuropediatrics*. 2004. 35 (1). 39-44.
28. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. F. Cowan, M. Rutherford, F. Groenendaal [et al.]. *Lancet*. 2003. 361 (9359). 736-742.
29. Cerebral visual impairment in cerebral palsy: relation to structural abnormalities of the cerebrum. A.J. Schenk-Rootlieb, O. van Nieuwenhuizen, P.F. van Waes [et al.]. *Neuropediatrics*. 1994. 25 (2). 68-72.
30. Congenital craniopharyngioma: a role for imaging in the prenatal diagnosis and treatment of an uncommon tumor. E.R. Kolen, A. Horvai, V. Perry [et al.]. *Fetal Diagn. Ther*. 2003. 18 (4). 270-274.
31. Iniencephaly: a report of 19 cases. A. Halder, J. Pahi, M. Pradhan [et al.]. *Indian Pediatr*. 1998. 35 (9). 891-896.
32. De Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP: Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD007950.
33. Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH: The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* 2013, 339: 1222002.
34. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB: Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012, 3: 21–38.
35. Hubner RA, Houlston RS: Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer* 2009, 100: 233–239.
36. Liu JJ, Ward RL: Folate and one-carbon metabolism and its impact on aberrant DNA methylation in cancer. *Adv Genet* 2010, 71: 79–121.
37. Fleming A, Copp AJ: Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science*, 1998, 280: 2107–2109.
38. Molloy AM, Brody LC, Mills JL, Scott JM, Kirke PN: The search for genetic polymorphisms in the homocysteine/folate pathway that contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009, 85: 285–294.
39. Bramswing S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y et al. University of Bonn. Germany. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re.*, 2009, 79 (2), 61
40. Czeizel AE, Dudas I, Fritz G et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992, 251: 181-185.

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ЛАКТАЦИЕЙ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Традиционно проблема остеопороза (ОП) и остеопении (ОПе) у женщин ассоциируется с периодом постменопаузы. Повышенная хрупкость кости и остеопоротические переломы у беременных, родильниц и кормящих женщин менее ожидаемы, однако их социально-экономическое бремя может оказаться значительным. Ни существующая на сегодняшний день классификация ОП, ни международная классификация болезней не выделяют отдельной рубрики ОП, ассоциированного с беременностью, родами и лактацией [1].

Ключевые слова:

остеопороз

остеопения

минеральная плотность костной ткани

кальций, магний

Социальная программа «Остеоскрининг Россия», действовавшая в период 2010–2013 гг. на территории 10 городов РФ, включала в себя обследование лиц старше 50 лет, состоявшее из оценки наличия факторов риска развития ОП и переломов на основе международного вопросника FRAX® и бесплатной денситометрии дистальных отделов костей предплечья на аппарате DTX-200 [2]. Состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) беременных и лактирующих женщин в данной программе не изучалось. Тем не менее категории беременных и кормящих женщин обязательно выделяются в рекомендациях профилактической направленности, касающихся потребления кальция (1 300–1 500 мг/сут) и витамина D (от 600 до 1 000 МЕ колекальциферола в сутки по показаниям и до 2 000 МЕ при выявлении дефицита витамина D во время беременности) [1, 3, 4]. Недостаточное потребление пищевого кальция беременными женщинами может повышать риск развития ОПе у родильниц [5].

Даже физиологически протекающая беременность характеризуется напряженностью всех метаболических процессов, в т. ч. и фосфорно-кальциевого обмена, затрагивающего процессы костного ремоделирования. С одной стороны, повышение уровня эстрогенов во время беременности могло бы служить превентивным фактором, сохраняющим МПКТ, но, с другой стороны, повышенный расход пластических субстратов, минералов и витаминов, транзиторное гестационное повышение тиреоидных,

глюкокортикостероидных и ряда других гормонов в ряде случаев смещает равновесие в сторону снижения качества материнской кости. Боль в нижней части спины и тазовом поясе – достаточно частый симптом во время беременности, нередко приводящий к инвалидизации [6].

Изучение избранных параметров костного метаболизма у 80 беременных жительниц г. Москвы (РФ) выявило сопряженность между снижением МПКТ и экскрецией маркеров костной резорбции: пиридинолина, дезоксипиридинолина и С-концевых телопептидов [7].

Ультразвуковое денситометрическое обследование 131 беременной в разных сроках гестации, осуществленное на базе московской женской консультации в период с октября 2012 г. по март 2013 г., определило, что нормальная прочность костной ткани (Z-скор > –1,0 SD) была выявлена только у 41% женщин, а у 49% беременных было обнаружено снижение прочности костной ткани (Z-скор < –1,0 SD) и у 10% пациенток – выраженное снижение данного параметра (Z-скор < –2,5 SD). Максимальная распространенность снижения плотности костной ткани была выявлена в III триместре беременности. Анализ фактического питания 58 женщин изученной популяции выявил в рационе беременных выраженный дефицит железа, фолиевой кислоты, магния и кальция [8].

ОПе в процессе гестации была выявлена у 12,3% беременных, из них у 6,7% пациенток во II триместре беременности и у 5,6% в сроке 30–32 нед. В подавляющем большинстве наблюдений (86,4%) снижение показателей плотности костной ткани было изолированным в средней трети большеберцовой кости или в дистальной трети лучевой кости [9]. В этом же исследовании, выполненном под руководством Н.Д. Гаспарян [10], уже I триместр беременности характеризовался напряжением костно-минерального обмена: при сроке гестации 10–12 нед.

у беременных с ОПе было выявлено увеличение суточной экскреции кальция с мочой и повышение уровня остеокальцина в сыворотке крови.

Измерение МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, проведенное на 4–6-е сутки после родов у 35 женщин Ленинградской области, выявило ОПе хотя бы в одном отделе скелета у 51,4% родильниц. Родильницы с ОПе отличались сниженным потреблением кальция (961 ± 26 мг/сут против $1\ 291 \pm 32$ мг/сут). Группу сравнения в данном исследовании составляли 40 здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела, ОПе у которых имела место в 30% случаев (т. е. в 1,7 раза реже). Наиболее значимые различия касались поясничного отдела позвоночника – остеопения такой локализации у родильниц встречалась в 2,3 раза чаще. Обследованные родильницы наблюдались весь период беременности с потриместровой оценкой потребления кальция, а также содержания у них в крови ряда маркеров ремоделирования костной ткани, витамина D, паратгормона, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1). Оценка потребления кальция на протяжении беременности позволила разделить беременных на 2 подгруппы: со средним потреблением кальция 768 ± 11 мг/сут (от 640 до 800 мг/сут, $n = 19$) и $1\ 304 \pm 36$ мг/сут (от 1 200 до 1 400 мг/сут, $n = 16$). В подгруппах родильниц с разным потреблением кальция частота ОПе в проксимальном отделе бедра была одинаковой, а в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья в подгруппе женщин, потреблявших менее 800 мг кальция, ОПе встречалась соответственно в 2,5 и 3,5 раза чаще, чем у женщин, потреблявших более 800 мг кальция.

Физиологическая репродуктивная резорбция кости обычно не вызывает переломов, а женщины с переломами в период беременности, родов и лактации, скорее всего, имеют дополнительные вторичные причины потери костной массы и хрупкости

Однако количество потребляемого при беременности кальция является неединственным фактором, определяющим костный обмен, т. к. в подгруппе женщин, потреблявших более 800 мг кальция, ОПе в послеродовом периоде встречалась в позвоночнике в 18,8% случаев, а в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья – в 10,5% случаев. Авторы не получили подтверждения теории физиологического гестационного гиперпаратиреоза, но обнаружили влияние ИФР-1 на процессы ремоделирования костной ткани длинных трубчатых костей во время беременности. Повышение уровня ИФР-1 отмечалось со II триместра у всех женщин и коррелировало с уменьшением МПКТ предплечья в группе с недостаточным потреблением кальция [11, 12].

В то же время аналогичное обследование с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника у 132 израильских родильниц выявило

всего 2 человек (1,5%) с низкими значениями МПКТ при общей тенденции к более низким показателям МПКТ в позвоночнике по сравнению с шейкой бедра [13]. Вероятно, географическая широта (достаточная инсоляция), а также особенности питания и приверженность к выполнению профилактических мероприятий имеют значение для объяснения таких различий.

В связи с редкой встречаемостью постгравидарный и постлактационный ОП не имеют стандартов ведения больных, поэтому представляет интерес изучение отдельных случаев. Поиск таких случаев, опубликованных за последние 5 лет в базе PubMed, позволил обнаружить 18 публикаций, объединивших 24 клинические ситуации. Приведем некоторые из них.

Описан случай множественных компрессионных переломов тел позвонков у 24-летней женщины через 4 мес. после родов. Ей было предложено стандартное в таких случаях лечение терипаратидом, однако она отказалась прекращать лактацию. Для уменьшения болевого синдрома использовали спинальный ортез и прием препаратов кальция с витамином D. На протяжении 3 мес. такой терапии боль была купирована, но улучшения костной плотности не получено. После 8 мес. терапии, когда ребенок был отнят от груди, женщине назначили терипаратид. Через год лечения новых переломов не было [14].

Представлен случай перелома крестца у 36-летней женщины с развитием сильных болей в спине и правой ягодице через два дня после кесарева сечения (масса ребенка 3,9 кг). Диагноз был подтвержден методами магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии, в то время как рентгенография не выявила патологических костных изменений. Пациентка не имела факторов риска ОП, за исключением беременности и лактации [15].

Случай тяжелого ОП у молодой женщины дебютировал полиартралгиями во время второй беременности. После родов боли усилились, но рентгенографически не было обнаружено костных патологических изменений. Сцинтиграфическое исследование соответствовало воспалительному ревматическому заболеванию. Только через 6 мес. после родов в связи с усилением правосторонней коксалгии был выявлен перелом шейки бедра. Повторная сцинтиграфия выявила старые переломы ребер и первого поясничного позвонка. Последующее исследование МРТ всего тела выявило несколько переломов костей нижних конечностей. Несмотря на исчерпывающее биологическое, радиологическое и гистологическое тестирования, не было найдено вторичной причины для ОП. Было сделано заключение о том, что пациентка страдает постгравидарным ОП. Пациентке была начата терапия терипаратидом. Таким образом, представлен случай атипичного течения ОП, ассоциированного с беременностью и лактацией, симулирующего воспалительное ревматическое заболевание [16].

Три случая транзиторного ОП у первородящих повторно-беременных были диагностированы методом МРТ в связи с жалобами на боли в бедре. С помощью коррекции диеты (ограничение набора массы тела) и физической активности (снижение риска падений) было достигнуто улучшение костного метаболизма после родов [17].

Описан случай постлактационного ОП у 31-летней пациентки, выносившей близнецов. Костная гистоморфометрия подтвердила высокую степень костной резорбции. Положительная динамика процесса была получена через год лечения внутривенными инфузиями золендроновой кислоты [18].

Назначение антирезорбтивной терапии не отменяет, а предполагает дополнительное назначение препаратов кальция. Становится очевидным, что своевременное профилактическое применение таких лекарственных средств может улучшить прогноз беременной и новорожденного

Развитие серьезного постлактационного ОП с множественными компрессионными переломами позвоночника было диагностировано у 23-летней женщины. Пациентка обратилась в клинику через 2 мес. после обычных родов с сильными болями в спине. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия выявила снижение Т- и Z-баллов в поясничном отделе. Методом МРТ позвоночника было определено снижение костной массы в грудных (5, 7, 10, 11, 12) позвонках. Выставлен диагноз *постлактационный ОП*. Лактация была прекращена и назначено лечение: кальций 1 000 мг/сут, колекальциферол 800 мг/сут, терипаратид 20 мг/сут. Через 12 и 18 мес. терапии костная масса увеличилась на 8 и 27% соответственно. Авторы комментируют свой выбор в пользу терипаратида тем, что бисфосфонаты эффективны, но опасны, т. к. могут накапливаться в кости и подвергать опасности плод в последующие беременности. Терипаратид оптимален для лечения данного состояния, т. к. безопасен и эффективен [19].

Транзиторный ОП бедра может быть причиной болей в тазобедренных суставах у женщин III триместра беременности. При этом методом МРТ обнаруживаются участки отека костного мозга бедренных костей. Описан случай транзиторного ОП бедра у женщины 34 лет, имевшей анамнез недифференцированного спондилоартрита с 2004 г. (случай опубликован в 2014 г.). Лечение данной пациентки было консервативным и заключалось в отказе от лактации, ограничении статических нагрузок и повышенном потреблении кальция и витамина D [20].

Обобщая накопленные данные, C.S. Kovacs et al. [21, 22] отмечают, что абсорбция кальция в кишечнике во время беременности удваивается, но если потребление кальция недостаточно, материнский скелет будет подвергаться усиленной резорбции во время III триместра. Лактация, независимо от приема кальция, характеризуется потерей 5–10% трабекулярной кости. После завершения лактации материнский скелет, как правило, восстанавливается до предварительного содержания минеральных веществ и силы. Физиологическая репродуктивная резорбция кости обычно не вызывает переломов, а женщины с переломами в период беременности, родов и лактации, скорее всего, имеют дополнительные вторичные причины потери

костной массы и хрупкости. В связи с относительно редкими случаями переломов в послеродовом периоде патогенез их во многом не ясен. Описываются отдельные случаи, в которых применялись для лечения терипаратид, стронция ранелат, бисфосфонаты, кифопластика. Авторы указывают на важность оценки риска ОП до беременности.

Действительно, в опубликованных случаях есть и такие, в которых имел место серьезный преморбидный фон, провоцировавший уменьшение МПКТ и развитие переломов. Так, представлены два случая ОП после лечения низкомолекулярными гепаринами в течение всей беременности. Пациентка 34 лет обратилась через 3 мес. после второй беременности с сильными болями в спине. Она получала эноксапарин натрия 40 мг/сут в течение 8 мес. беременности. У нее выявили снижение костной массы в 12-м грудном, 1-м и 2-м поясничных позвонках. Выявлены множественные компрессионные переломы позвоночника. Назначен ризедронат 35 мг/сут, кальций и витамин D. Другой пациентке, 36 лет, диагноз ОП с множественными переломами выставлен на третьей неделе после родов. Она получала эноксапарин натрия 60 мг/сут в течение беременности. Выраженный ОП в поясничных позвонках, компрессионные переломы в Th 5-8, Th 11-12, L2-5 были определены методами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и МРТ. Назначены кальцитонин 200 мг/сут, кальций, витамин D. Авторы делают заключение о том, что применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности следует расценивать как фактор риска ОП [23].

Также имеется описание случая тяжелого послеродового ОП у 27-летней женщины, перенесшей тироектомию в связи с обнаружением папиллярной карциномы. У пациентки, имевшей до беременности послеоперационный гипотиреоз и гипопаратиреоз, в периоде лактации были диагностированы множественные переломы позвонков, сопровождавшиеся сильной болью в спине. Метаболические характеристики данного случая – гиперкальциемия, гиперкальциурия, повышение уровней щелочной фосфатазы, витамина D. МПКТ в поясничном отделе позвоночника была резко уменьшена, что связывают не только с лактацией, но и с приемом высоких доз левотироксина натрия. Прекращение лактации привело к улучшению метаболического профиля и МПКТ пациентки. Авторы комментируют случай дополнительной рекомендацией для больных гипопаратиреозом о временном уменьшении дозы альфакальцидола на время лактации [24].

Временное уменьшение МПКТ наблюдается примерно у 5% здоровых женщин в период беременности и лактации. Риск увеличивается у женщин с преждевременным истощением яичников, что характерно для женщин старше 40 лет. При выявлении у них в случае наступления беременности снижения МПКТ следует помнить об усугублении риска переломов в период лактации [25].

Анализ имеющихся сведений обосновывает целесообразность лечебно-профилактических мероприятий по коррекции кальциево-фосфорного обмена и костного метаболизма у беременных женщин и в послеродовом

периоде. Для лечения постгравидарных и постлактационных нарушений МПКТ в качестве базиса всегда обсуждается назначение препаратов кальция и витамина D, а при условии прекращения лактации возможно назначение антирезорбтивной терапии, в качестве которой чаще использовались бисфосфонаты и терипаратид (соответственно 8 и 5 случаев из 24).

Результаты применения бисфосфонатов при ОП беременных противоречивы. Исследования на животных демонстрируют неблагоприятный эффект как на плод, так и на мать, особенно если применяемые дозы выше, чем обычно применяемые для людей. Бисфосфонаты проникают через гематоплацентарный барьер. Наблюдались затяжные роды, материнская смертность, выкидыши, замедленное развитие, нарушения в развитии скелета плода, малый рост при рождении, нарушения роста зубов [26]. Отдел клинической и эпидемиологической генетики Университета Падуи собрал данные о 10 женщинах, которые принимали бисфосфонаты при беременности, протекавшей на фоне аутоиммунных ревматических заболеваний. Эти данные показали высокую частоту (20%) врожденных нарушений. Авторы рекомендуют не принимать бисфосфонаты при беременности [27].

Анализ 78 случаев применения бисфосфонатов у женщин до и во время беременности (среди них у 7 до

и во время лактации) не продемонстрировал серьезных неблагоприятных эффектов у подавляющего большинства матерей и детей. Отмечались случаи преждевременных родов, низкого веса и транзиторной гиперкальциемии новорожденного. В то же время зарегистрированы спонтанные аборт, врожденные аномалии, которые можно расценивать как результат основного заболевания матери и сопутствующего лечения [28].

Назначение антирезорбтивной терапии не отменяет, а предполагает дополнительное назначение препаратов кальция. Становится очевидным, что своевременное профилактическое применение таких лекарственных средств может улучшить прогноз беременной и новорожденного. В этом отношении представляют интерес препараты, содержащие дополнительно ряд микроэлементов, также обладающих определенным превентивным потенциалом.

Таким образом, ОПе и ОП, ассоциированные с беременностью, родами и лактацией, являются малоизученными состояниями, вследствие чего часто не диагностируются своевременно. Распространенность, этиология и точный патогенез данных состояний до конца не изучены, что стимулирует проведение дальнейших исследований в этом направлении. Большое значение имеет профилактика ОПе и ОП в период беременности и лактации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 269 с.
2. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*, 2012, 6: 90-93.
3. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(4): 403-408.
4. Скрипникова И.А., Сорокин М.Ю. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D (по материалам клинических рекомендаций Американского общества эндокринологов). *Остеопороз и остеопатии*, 2012, 1: 34-37.
5. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. СПб, 2006, 240 с.
6. Bhardwaj A, Nagandla K. Musculoskeletal symptoms and orthopaedic complications in pregnancy: pathophysiology, diagnostic approaches and modern management. *Postgrad Med J*, 2014, Aug, 90(1066): 450-460.
7. Иванушкина Т.А., Малинник А.Д. Изучение некоторых маркеров резорбции кости у беременных женщин с различной прочностью костной ткани. *Вопросы питания*, 2014, 83(3): 216.
8. Конь И.Я., Сафронова А.И., Гмошинская М.Б., Коростелева М.М., Тоболева М.А., Алешина И.В. и др. Костная прочность у беременных московских женщин. *Вопросы питания*, 2014, 83(3): 217.
9. Григорьева Д.В. Нарушения костно-минерального обмена и их коррекция у беременных с остеопенией. Автореф. дисс. к.м.н., М., 2008, 24 с.
10. Гаспарян Н.Д., Демина Е.Б., Григорьева Д.В., Шойбонов Б.Б., Витушко С.А. Особенности костно-минерального метаболизма в первом триместре беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2006, 6(4): 4-6.
11. Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В., Богданова Е.О. Дозозависимый эффект влияния потребления кальция на фосфорно-кальциевый и костный обмены при беременности. *Остеопороз и остеопатии*, 2010, 2: 7-13.
12. Судаков Д.С., Новикова Т.В., Бибкова О.С., Галкина О.В., Зазерская И.Е. Влияние инсулино-подобного фактора роста 1 типа на процессы ремоделирования костной ткани при физиологической беременности и нормальном уровне витамина D. *Остеопороз и остеопатии*, 2012, 3: 14-17.
13. Lebel E, Mishukov Y, Babchenko L, Samueloff A, Zimran A, Elstein D. Bone mineral density in gravida: effect of pregnancies and breast-feeding in women of differing ages and parity. *J Osteoporos*, 2014: 897182. doi: 10.1155/2014/897182.
14. Hadgaonkar S, Shah KC, Bhatt H, Shyam A, Sanchei P. Post Pregnancy Severe Spinal Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures and Kyphoscoliosis in a Multigravida: A Rare Case with Management. *Asian Spine J*, 2015 Aug, 9(4): 625-628.
15. Speziali A, Tei MM, Placella G, Chillemi M, Cerulli G. Postpartum Sacral Stress Fracture: An Atypical Case Report. *Case Rep Orthop*, 2015. 2015:704393. doi: 10.1155/2015/704393.
16. Mourgues C, Malochet-Guinamand S, Soubrier M. Refractory rheumatic disorder: atypical post-pregnancy osteoporosis. *Case Rep Rheumatol*, 2015. 2015: 327965. doi: 10.1155/2015/327965.
17. Reese ME, Fitzgerald C, Hynes C. Transient osteoporosis of pregnancy of the bilateral hips in twin gestation: a case series. *PM R*, 2015 Jan, 7(1): 88-93.
18. Grizzo FM, da Silva Martins J, Pinheiro MM et al. Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: Bone Histomorphometric Analysis and Response to Treatment with Zoledronic Acid. *Calcif Tissue Int*, 2015, 97(4): 421-425.
19. Polat SB, Evranos B, Aydin C et al. Effective treatment of severe pregnancy and lactation-related osteoporosis with teriparatide: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol*, 2015, Jul, 31(7): 522-525.
20. Svensson AL, Jensen JE, Morsel-Carlson L, Sørensen JJ. [Post-partum transient osteoporosis of the hip causing pain]. *Ugeskr Laeger*, 2014 Jul 14, 176(29): V08130508.
21. Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, Dec, 21(6): 468-475.
22. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int*, 2015, Sep, 26(9): 2223-2241.
23. Ozdemir D, Tam AA, Dirikoc A, Ersoy R, Cakir B. Postpartum osteoporosis and vertebral fractures in two patients treated with enoxaparin during pregnancy. *Osteoporos Int*, 2015 Jan, 26(1): 415-428.
24. Velasco M, Holloway D, Rymer J. Bone density changes in premature ovarian insufficiency patients who have had term pregnancies. *Post Reprod Health*, 2014, Dec, 20(4): 148-150.
25. Segal E, Hochberg I, Weisman Y, Ish-Shalom S. Severe postpartum osteoporosis with increased PTHrP during lactation in a patient after total thyroidectomy and parathyroidectomy. *Osteoporos Int*, 2011, Nov, 22(11): 2907-2911.
26. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)*, 2011 Oct-Dec, 10(4): 280-91.
27. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M et al. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? *Autoimmunity reviews*, 2010 June, 9 (8): 547-552.
28. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)*, 2011 Oct-Dec, 10(4): 280-91.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ – ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Железодефицитная анемия является широко распространенным заболеванием. По различным данным, она встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, беременных и родильниц. Это связано с высокими потребностями в железе во время гестации и повышенным его расходом в послеродовом периоде. Выбор наиболее эффективного железозаместительного препарата, действие которого будет реализоваться в максимально короткие сроки, лежит в основе оптимального решения данной проблемы и способствует благоприятным исходам.

Ключевые слова:

*беременность
послеродовый период
железодефицитная анемия
парентеральные препараты железа
карбоксимальтозат железа*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота анемии в мире у беременных составляет 41,8%, при этом в развивающихся странах она варьирует от 35 до 60%, в развитых – не более 20% [1–3]. В странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают железодефицитной анемией (ЖДА), а скрытый дефицит железа (ДЖ) наблюдается почти у половины данной категории женщин. В последние годы в Российской Федерации частота развития ЖДА у беременных остается в пределах 35–42% и не имеет отчетливой тенденции к снижению, при этом ранние формы железодефицитных состояний, такие как предлатентный и латентный ДЖ, встречаются намного чаще, однако их частота не отражена в официальных источниках [2, 4]. По данным отечественных авторов, к концу беременности железодефицитные состояния развиваются практически у всех беременных [2]. Выявлено, что прогрессирование физиологической беременности, неосложненной дефицитом железа в I триместре, приводит к формированию предлатентного дефицита железа к концу III триместра [5]. Анемия в послеродовом периоде встречается у 20–40% родильниц чаще всего вследствие кровопотери в родах в объеме свыше 1 000 мл, которая бывает у 5% всех родивших [2, 6, 7]. К настоящему времени проблема анемии в полной мере не решена ни в одной стране мира, в связи с чем продолжает оставаться одной из серьезнейших задач в современной медицине.

Факт, что среди женщин в развивающихся странах во время беременности часто развивается ЖДА, свидетель-

ствует о том, что существующие запасы железа являются неадекватными, и физиологическая адаптация к беременности недостаточна для удовлетворения возросших потребностей в содержании железа.

Для диагностики железодефицитных состояний в организме проводится определение показателей, характеризующих различные фонды метаболизма железа: транспортного, функционального, запасного и железо-регуляторного. Из показателей транспортного фонда в настоящее время наиболее приемлемым считается определение сывороточного железа, трансферрина (ТФ) и коэффициента насыщения ТФ железом. Помимо гемоглобина (Hb) как параметра функционального фонда определяются другие гематологические показатели (эритроциты – RBC и гематокрит – Ht). Запасный фонд оценивается по уровню сывороточного ферритина, а железо-регуляторный – по эритрокинетическим показателям (эритропоэтин (ЭПО) и коэффициент адекватности продукции ЭПО) [2, 5, 7].

Различают следующие стадии ДЖ [2]:

- предлатентный ДЖ, при котором истощаются запасы железа в депо, но поступление его для гемопоэза не снижается;
- латентный ДЖ, характеризующийся полным истощением запасов железа в депо, снижением уровня ферритина в сыворотке крови, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и уровня ТФ.

В странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают железодефицитной анемией, а скрытый дефицит железа наблюдается почти у половины данной категории женщин

Следующей стадией является манифестный ДЖ или собственно ЖДА.

Диагноз ЖДА основывается на клинических и гематологических признаках, среди которых снижение Hb считается ведущим.

Экспертами ВОЗ принята классификация ЖДА по степени тяжести у беременных: анемия легкой степени тяжести – концентрация Hb в крови от 100 до 109 г/л; умеренно выраженная анемия – концентрация Hb в крови от 99 до 70 г/л; тяжелая анемия – концентрация Hb в крови менее 70 г/л; у родильниц анемией следует считать состояние, при котором уровень Hb в крови составляет менее 100 г/л [8].

Диагностическое значение также имеет определение концентрации железа в сыворотке крови, оценка ОЖСС и насыщения ТФ железом. У больных ЖДА отмечаются повышение ОЖСС, значительное повышение латентной железосвязывающей способности и уменьшение процента насыщения ТФ. Поскольку запасы железа при развитии ЖДА истощены, отмечается снижение содержания в сыворотке ферритина – железосодержащего белка, уровень которого отражает величину запасов железа в депо. Снижение уровня ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным признаком ДЖ (в норме 15–150 мкг/л, при ЖДА – 12 мкг/л и менее) [5, 9]. Кроме того, отечественными учеными было показано, что у беременных и родильниц при развитии железодефицитных состояний отмечается неадекватная продукция ЭПО, которая в среднем выявляется у 47,2% беременных с ЖДА легкой степени, а у родильниц – пропорционально степени тяжести ЖДА (у 12% родильниц при легкой степени тяжести, у 50% – при средней и у 80% – при тяжелой степени тяжести ЖДА) [2, 5]. Причинами данного состояния может быть усиленный синтез провоспалительных цитокинов плацентарной ткани, который значительно возрастает в условиях гипоксии при ЖДА, и различные инфекционные заболевания во время беременности (урогенитальная инфекция, гестационный или обострение хронического пиелонефрита, бессимптомная бактериурия, цистит и др.), которые также вызывают повышенную продукцию клетками моноцитарно-макрофагальной системы провоспалительных цитокинов, вследствие этого снижается синтез ЭПО в почках [2, 10].

Необходимо отметить, что эффективность лечения препаратами железа беременных и родильниц с ЖДА зависит от суточной дозы элементарного железа и от уровня ЭПО. При адекватном уровне ЭПО эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у пациенток с неадекватным уровнем [2, 5]. Кроме того, применение рекомбинантного ЭПО в сочетании с препаратами железа у данной категории пациенток приводит к достоверно большему росту уровня Hb, гематокрита, эритроцитов и объемного транспорта кислорода и, следовательно, к более выраженному клиническому эффекту, который реализуется через влияние ЭПО на резервное железо по сравнению с таковым у женщин, получающих только препараты железа [5, 7, 10]. Включение препаратов ЭПО в терапию ЖДА эффективно купирует симптомы анемии, снижает частоту ее осложнений и улучшает показатели качества жизни больных, а также позволяет снизить медикаментозную нагрузку на организм беременных, способствует значительному повышению уровня Hb, а также снижению потребности в трансфузионной терапии [10, 11].

Наиболее часто анемия развивается во второй половине беременности, что связано не только с повышением потребности организма в железе вследствие роста плода и увеличения объема эритроцитарной массы, но и с увеличением объема и массы плаценты. Как отечественными, так и зарубежными авторами неоднократно было показано, что при ЖДА возрастает риск осложнений беременности и родов, а также неблагоприятных перинатальных исходов. Отмечено увеличение частоты угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки развития и/или гипоксии плода, низкой массы тела новорожденного при рождении, слабости родовой деятельности, объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, а также развития ДЖ и анемии у детей до 1 года, их отставания в развитии [2, 11–13]. Послеродовая анемия, в зависимости от ее тяжести, сопровождается снижением резистентности к инфекциям, эмоциональной лабильностью, утомляемостью и послеродовой депрессией [14].

Из показателей транспортного фонда в настоящее время наиболее приемлемым считается определение сывороточного железа, трансферрина и коэффициента насыщения ТФ железом

Учитывая высокую частоту анемии у беременных и связанные с ней осложнения, эксперты ВОЗ считают необходимой мерой с начала беременности (не позднее 12–14 нед.) и вплоть до родов проведение профилактики развития железодефицитных состояний путем ежедневного приема 30–60 мг элементарного железа [3]. Рутинная профилактика снижает риск неблагоприятных последствий ЖДА для женщины и способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие ДЖ и анемии у грудных детей [2, 7].

В настоящее время при развитии ЖДА у беременных и родильниц с целью лечения могут быть выбраны следующие варианты назначения препаратов железа:

- 1) пероральный (прием препаратов двух- или трехвалентного железа);
- 2) парентеральный (внутривенное введение сахарата железа, декстрана железа, карбоксимальтозата железа);
- 3) сочетанное применение препаратов железа с препаратами рекомбинантного ЭПО.

Как правило, лечение ЖДА начинают с назначения препаратов железа перорально. Доза элементарного железа в сутки и длительность лечения зависят от исходной степени тяжести анемии. Рекомендуемая терапевтическая доза обычно составляет 100–200 мг элементарного железа в сутки, более высокие дозы не увеличивают эффективность, однако могут увеличивать частоту побочных эффектов [1, 3, 7].

Лечение беременных с ЖДА должно быть комплексным. Помимо препаратов двух- или трехвалентного железа перорально, показан прием поливитаминов и

биологически активных добавок, содержащих железо. Терапия ЖДА у родильниц всегда должна быть индивидуальной с обязательным учетом клинических проявлений анемического и сидеропенического синдромов, сопутствующей патологии, а также данных лабораторного исследования [5].

Основными недостатками пероральных препаратов железа являются низкие уровни абсорбции железа и его доставки к тканям, более длительный период восполнения запасов в организме, а также частая непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящая к снижению приверженности пациентов к лечению [1, 2]. Для преодоления вышеуказанных проблем были разработаны препараты железа для внутривенного введения.

Диагностическое значение также имеет определение концентрации железа в сыворотке крови, оценка ОЖСС и насыщения ТФ железом. У больных ЖДА отмечаются повышение ОЖСС, значительное повышение латентной железосвязывающей способности и уменьшение процента насыщения ТФ

Анализ исследований, в которых сравнивали пероральные и внутривенные препараты железа, свидетельствует в пользу применения последних в связи с меньшей частотой нежелательных явлений. Кроме того, использование парентеральных препаратов железа может быть более предпочтительным, т. к. позволяет быстро и в достаточном количестве доставить железо к эритроидным клеткам-предшественникам костного мозга [15–17]. Мировой опыт назначения данных препаратов показал их высокую эффективность применения [17–19].

Преимуществом парентерального введения препаратов железа является отсутствие процесса всасывания в кишечнике и сопряженного с ним этапа связывания с белками. Активное вещество попадает непосредственно в кровоток и препарат сразу же оказывает лечебный эффект, в связи с этим парентеральное применение препаратов железа позволяет быстро корректировать возникшие нарушения.

Многие авторы считают, что внутривенное введение препаратов железа является альтернативой пероральному пути приема препаратов железа, а при сочетании с назначением препаратов ЭПО – заменой гемотрансфузии. Стоит отметить, что при пероральном приеме препаратов железа повышение уровня Hb наблюдается в среднем через 4 нед., его нормализация – в течение 8–9 нед., а при парентеральном введении препаратов железа уровень Hb повышается в течение 2 нед. [2, 5, 10]. У беременных и родильниц с ЖДА умеренной и тяжелой степени особенно важным является быстрое восполнение запасов железа и восстановление уровня Hb с целью профилактики развития возможных осложнений, что можно достичь при помощи внутривенного введения препаратов железа [1, 18, 19].

В настоящее время основными показаниями для назначения внутривенных препаратов железа беременным и родильницам являются [1, 5, 18]:

- анемия тяжелой степени;
- анемия средней степени при неэффективности лечения пероральными препаратами железа;
- непереносимость пероральных препаратов железа;
- резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- коррекция анемии при наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ даже в анамнезе;
- аутодонорство перед операцией;
- коррекция анемии при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитной массы;
- необходимость быстрого насыщения организма железом.

У беременных со II триместра гестации и родильниц для парентерального введения могут применяться препараты декстрана железа, сахарата железа, олигоизомальтозата и карбоксимальтозата железа. Различия между этими препаратами заключаются в строении комплекса железа, кратности и длительности введений, необходимых для восполнения запасов железа.

Препараты декстрана железа обладают высокой молекулярной массой и стабильностью, комплекс железа (III) гидроксид декстрана по химической структуре является аналогом физиологического комплекса ферритина с гидроксидом железа (III). В организме ферритин, связывая гидроксид железа (III), обеспечивает обезвреживание токсичных ионов железа. Стандартная рекомендуемая доза составляет 100–200 мг железа 2–3 р/нед в зависимости от исходного уровня Hb, перед введением препарата необходимо проводить тест на аллергические реакции. При необходимости быстрого восполнения ДЖ возможно внутривенное капельное введение общей дозы железа (III) гидроксид декстрана до 20 мг/кг массы тела больного, которая должна вводиться внутривенно капельно в течение 4–6 ч. Высокая длительность введения общей дозы и риск реакции гиперчувствительности ограничивают применение препаратов декстрана железа [20].

Препараты железа (III) гидроксид сахарозного комплекса также с успехом применяются для лечения ЖДА у беременных и родильниц. Железо в данных препаратах находится в неионизированной форме, в связи с чем препараты не оказывают таких побочных эффектов, как раздражение слизистой оболочки ЖКТ, окрашивание зубов, металлический привкус во рту. Благодаря низкой стабильности железа сахарата в сравнении с ТФ наблюдается конкурентный обмен железа в пользу ТФ. Препарат назначают по 100–200 мг железа 1–3 р/нед в зависимости от уровня Hb. Перед первым капельным введением терапевтической дозы препарата необходимо ввести тест-дозу – 20 мг железа. Следует отметить, что токсичность препарата очень низкая, при этом следует строго соблюдать технику введения препарата и не превышать необходимую дозу. Данные зарубежных и отечественных авторов показали, что препараты сахарата железа высокоэффективны в лечении ЖДА как у беременных, так и

родильниц, обеспечивают быстрое восполнение запасов железа при высоком уровне переносимости и безопасности [1, 15, 17, 21].

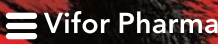
Относительно недавно в акушерстве и гинекологии начато использование карбоксимальтозата железа, который сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа с существенно меньшим риском реакций гиперчувствительности, наблюдающихся при применении препаратов, содержащих декстран. На российском рынке карбоксимальтозат железа является активным веществом препарата Феринжект® (Ferinject), который представляет собой макромолекулярный железо (III) гидроксид углеводный комплекс. Препарат Феринжект® был создан для того, чтобы обеспечить контролируемое, системное высвобождение железа для клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также снизить риск высвобождения больших количеств ионизированного железа в сыворотку. После внутривенного введения карбоксимальтозат железа высвобождается в плазму, где связывается с ТФ и транспортируется в костный мозг, захватывается макрофагами в печени, селезенке и костном мозге. В результате этого возрастают уровни насыщения ТФ и концентрации ферритина в тканях, что, в свою очередь, приводит к быстрому увеличению концентрации Hb.

Карбоксимальтозат железа может вводиться в высокой разовой дозе – до 1 000 мг железа внутривенно капельно в течение 15 мин не чаще 1 р/нед [6, 22, 23].

Такой способ введения препарата позволяет снизить количество инфузий и общие затраты на лечение. Также карбоксимальтозат железа возможно вводить внутривенно болюсно по 200 мг железа до 3 р/нед. Препарат обладает низкой токсичностью, что связано с медленным и физиологичным высвобождением железа. Проведенные исследования по применению карбоксимальтозата железа как при беременности, так и в послеродовом периоде подтверждают его высокую эффективность в восполнении запасов железа, быстром восстановлении уровня Hb и ферритина сыворотки [24–28].

В проспективном исследовании B. Froessler et al. [26] была показана высокая эффективность применения карбоксимальтозата железа у беременных во II и III триместрах гестации с умеренной и тяжелой ЖДА. Авторами отмечено значительное повышение уровней Hb и ферритина сыворотки по сравнению с их уровнями до лечения, кроме того, не было выявлено серьезных нежелательных явлений и влияния на плод. Также P. Christoph et al. [27] отметили большие клинические преимущества карбоксимальтозата железа по сравнению с сахаратом железа в терапии ЖДА у беременных.

Эффективность карбоксимальтозата железа у женщин с послеродовой ЖДА изучали в открытых рандомизированных клинических исследованиях, которые показали, что суммарно у ~85% пациенток было достигнуто значимое повышение уровня Hb (более 120 г/л) [24, 25, 28]. Во всех трех исследованиях отмечалось быстрое и стойкое

**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 «Тakeda 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: февраль 2016 г.

Сокращенная информация по применению.
Торговое название препарата: Феринжект® (Ferinject®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 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.



феринжект®
железа карбоксимальтозат

Искусство ферротерапии

Противопоказания: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата 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, атопическая 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.**

увеличение уровня ферритина в сыворотке после введения карбоксимальтозата железа в отличие от слабовыраженных изменений этого показателя в группах пациенток, принимавших сульфат железа. В исследованиях M. Seid et al. [24] и D. Van Wyck et al. [25] процент пациенток, отвечающих на лечение, был выше, чем на фоне приема перорального препарата железа. Также была отмечена меньшая частота развития побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне приема карбоксимальтозата железа [25, 28].

Приведенные данные демонстрируют, что железа карбоксимальтозат – эффективный препарат для лечения ЖДА у женщин при беременности и в послеродовом периоде, позволяющий более быстро достичь целевых уровней Hb у большинства пациенток. Лечение карбоксимальтозатом железа сопровождается быстрым и достоверно более выраженным увеличением уровней ферритина сыворотки и транспорта железа, что обеспечивает стойкое восполнение запасов железа, которые могут быть использованы для эритропоэза. Таким образом, при лечении карбоксимальтозатом железа пациентки смогут получить больше пользы от более быстрой коррекции Hb,

особенно если необходимо введение доз до 1 000 мг железа.

Эффективность лечения препаратами железа беременных и родильниц с ЖДА зависит от суточной дозы элементарного железа и от уровня ЭПО. При адекватном уровне ЭПО эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у пациенток с неадекватным уровнем

Суммируя вышесказанное, при лечении ЖДА беременных легкой и умеренной степени необходимо рекомендовать начинать терапию с приема препаратов перорального железа, а при отсутствии эффекта от проводимой терапии, а также непереносимости используемых лекарств или низкой их эффективности и при тяжелой степени ЖДА, когда требуется быстрое восполнение дефицита железа, целесообразно обязательное назначение внутривенных препаратов железа.



ЛИТЕРАТУРА

- Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита железа в акушерстве и гинекологии. *Гинекология*, 2011(6): 44-47.
- Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (клинический протокол). *Акушерство и гинекология*, 2014., 3: 11-17..
- World Health Organization. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Электронный доступ: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77770/1/9789241501996_eng.pdf.
- Запорожец Э.Е., Шувалова М.П., Цымлякова Л.М. и соавт. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. М., 2013. 102с.
- Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). Разрешение (серия АА №0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС №2010/003 от 18.01.2010 г. М.: МедЭкспертПресс, 2010.– 28с.
- Milman N. Postpartum anemia: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol.*, 2011, 28: 7-15.
- Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010, 282 (5): 577-80.
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. Электронный доступ: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85839/http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11_1_eng.pdf?ua=1.
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Oyen HV et al. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2013, 23: 2212-2672.
- Krafft A, Bencaiova G, Breyman C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or non-responsive to iron sucrose alone. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2009, 25(2): 239-45.
- Kozuki N, Lee AC, Katz J. Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J. Nutr.*, 2012, 142(2): 358-62.
- Arija V, Ribot B, Aranda N. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation. *Public Health Nutr.*, 2013, 11: 1-8.
- Ren A, Wang J, Ye RW et al. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2007, 98(2): 124-28.
- Beard JL, Hendricks MK, Perez EM et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr.*, 2005, 135(2): 267-72.
- Neeru S, Nair NS, Rai L. Iron sucrose versus oral iron therapy in pregnancy anemia. *Indian J Community Med.*, 2012, 37(4): 214-8.
- Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*, 2012, 18: 2-5.
- Kochhar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2012, 26: 1-7.
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010; 2010 (1), 338-47.
- Tariq N, Ayub R, Khan WU et al. Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015, 25(3): 193-7.
- Balle GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1443-49.
- Шалина Р.И., Кутакова Ю.Ю., Бреусенко Л.И. и др. Оценка эффективности применения препарата Венофер при железодефицитных состояниях после акушерских кровотечений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2004, 1 (3): 37-42.
- Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2012, 21 (2): 2-7.
- Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs*, 2015, 75(1):101-27.
- Seid M, Derman RJ, Baker JB et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 199(4): 431-37.
- Van Wyck D, Martens MG, Seid MH et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 2007, 110 (2 Pt. 1): 267-78.
- Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 115.
- Christoph P, Schuller C, Studer H et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med.*, 2012, 40(5): 469-74.
- Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int. J. Gynaecol. Obstet*, 2008, 101(1): 67-73.

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Э.Ш. АБЛЯЕВА, к.м.н., И.А. БЕНДУСОВ
Клиника «Мать и дитя» Кунцево, Москва

КОРИФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И КОМФОРТНОСТЬ ДЛЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

Проведен анализ сравнения эффективности и безопасности единственного на сегодня препарата корифоллитропина альфа по сравнению с препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), назначаемыми с целью стимуляции мультифолликулярного роста в рамках методов экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. По результатам многочисленных источников сделан вывод о сравнимой эффективности в отношении частоты живорождения, клинической и прогрессирующей беременности между пациентками, применявшими корифоллитропин альфа, и пациентками, применявшими рФСГ в течение первых 7 дней стимуляции. Не выявлено статистической разницы между группами препаратов корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты эктопической и многоплодной беременности, риска развития СГСЯ, развития пороков эмбриона/плода. Не обнаружено клинически весомой частоты образования антител к корифоллитропину альфа. Выявлены статистические различия в выраженности овариального ответа между группами пациенток, применявших корифоллитропин альфа, и пациенток, применявших препараты рФСГ, выражающиеся в большем количестве получаемых комплексов ооцит-кумулус в группе корифоллитропин альфа. Показана большая удовлетворенность пациентов от приема корифоллитропина альфа по сравнению с препаратами рФСГ за счет снижения количества необходимых инъекций.

Ключевые слова:

корифоллитропин альфа

метаанализ

рандомизированное исследование

Проблема бесплодия во всем мире не становится менее актуальной. В структуре методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ICSI) занимают наиболее заметные позиции. За счет совершенствования технологии ЭКО увеличивается и результативность метода. Однако вопреки ожиданиям эффективность ЭКО значительно не увеличивается на протяжении последних лет. Сам же метод имеет ряд моментов, дискомфортных для пациенток: именно женщины, невзирая на фактор бесплодия, несут главные нагрузки (эмоциональные, временные, разнообразные медицинские риски и др.) при преодолении бесплодия. Женщина, решившая прибегнуть к помощи ЭКО, вынуждена часто в ходе цикла стимуляции посещать лечащего врача, проводить ряд сложных для нее манипуляций, осуществляемых в ряде случаев с ущербом для профессиональной деятельности. Большая часть дискомфорта при следовании назначениям врача приходится на ежедневные инъекции различных препаратов, применяемых в ходе проведения стимуляции. Отказ пациентов от продолжения лечения имеет весьма значительное отрицательное влияние на кумулятивные показатели наступления беременности.

По данным А.К. Schröder (2004) [1], 39,9% супружеских пар, не достигших наступления беременности в ходе цикла ЭКО, отказываются от дальнейших попыток использования данного вида ВРТ. После 4 неудачных протоколов ЭКО/ICSI данный показатель увеличивался до 62,2%. В ходе данного исследования 31% пациенток заявили о том, что необходимость ежедневных инъекций ограничивает их в повседневной жизни, а 57% высказывали разнообразные опасения в связи с процессом инъекционного введения препаратов. По результатам проспективного исследования, выполненного M.F. Verberg et al. [2], наиболее частыми причинами отказа от лечения были психологические и технические сложности проведения непосредственно самого цикла стимуляции. Из 384 супружеских пар 17% отказались от продолжения лечения именно в связи с вышеуказанной причиной. Исследователи отметили, что снижение нагрузки на пациентов, происходящее за счет уменьшения количества назначаемых препаратов, статистически уменьшало количество отказавшихся от лечения пар более чем вдвое. 93 пациента, опрошенных в ходе исследования L. Van den Wijngaard et al. [3], заявили, что наиболее важным для них при выборе метода ВРТ являлось количество необходимых инъекций. Уменьшение количества инъекций оказалось более весомым для большинства опрошенных женщин фактором, нежели риск отмены лечебного цикла ЭКО/ICSI ввиду отсутствия роста фолликулов и риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). J. Boivin et al. [4] было опрошено 40 супружеских пар, большинство из которых указали на необходимость выполнения назначений врача как на

основной стрессовый момент всего лечения. В ходе исследования, проведенного M. Brandes et al. [5], из 1 391 супружеской пары 391 отказалась от проведения дальнейшего лечения. 22,9% пациентов лечение было прекращено в связи с эмоциональным дистрессом. A. Moiré et al. [6] было обследовано 338 супружеских пар, отказавшихся от продолжения лечения. Стресс являлся причиной прекращения лечения методами ВРТ в 169 случаях (50%). 21 453 пациентки, участвовавшие в 22 исследованиях, были включены в обширный систематический обзор, по результатам которого 19,07% пациентов отказались от продолжения лечения, встретившись с трудностями самой процедуры ЭКО/ICSI, а 6,32% указали как на непосредственную причину отказа на физический дискомфорт в ходе проведения многочисленных инъекций [7].

За счет совершенствования технологии ЭКО увеличивается и результативность метода. Однако вопреки ожиданиям эффективность ЭКО значительно не увеличивается на протяжении последних лет

Уменьшение нежелательных эффектов от подобной загруженности пациента должно облегчить для него проведение ЭКО и настроить его более доброжелательно, мотивировать к продолжению или возобновлению лечения указанным методом, а соответственно, и увеличить кумулятивные показатели частоты наступления беременности.

Среди всех известных на сегодня гонадотропинов решению подобной задачи способствует использование корифоллитропина альфа. Первая информация о синтезе молекулы корифоллитропина альфа датируется 1992 г. [8]. Все тропные гормоны гипофиза: фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), тиреотропный (ТТГ), а также хорионический гонадотропин (ХГЧ), который тоже относят к группе тропных гормонов, являются гликопротеинами-гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц: α и β . Эти субъединицы соединены двумя дисульфидными мостиками, к каждой субъединице присоединены углеводные остатки. Альфа-субъединицы всех четырех гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ и ХГЧ) – одинаковы, состоят из 92 аминокислотных остатков, а β -субъединицы различаются первичной структурой, строением олигосахаридных фрагментов. Различная структура олигосахаридных фрагментов влияет на биологическую активность и скорость разрушения гормона. Самым коротким является период полураспада у ЛГ – 20 мин, у ФСГ – 3–4 ч, самым продолжительным у ХГЧ – 24 ч. Биологическое действие тропных гормонов реализуется при объединении субъединиц в димер и определяет биологическую активность и специфичность действия каждого гормона [9] путем взаимодействия с мембранными рецепторами клеток. Альфа-субъединица корифоллитропина- α идентична α -субъединице гликопротеинов, а β -субъединица удлинена посредством объединения β -субъединицы ФСГ и карбокситерминального пептида. Химическая структура

корифоллитропина альфа приводит к ее более медленному всасыванию и более длительному выведению. Пиковая концентрация корифоллитропина альфа в крови отмечается через 2 дня после однократной инъекции и медленно снижается к 7-му дню. Период полувыведения корифоллитропина альфа составляет около 65 ч. Корифоллитропин альфа, подобно препаратам рекомбинантного ФСГ (рФСГ), взаимодействует с рецепторами ФСГ и не имеет активности ЛГ.

В отличие от прочих гонадотропинов корифоллитропин альфа является препаратом длительного действия, способным поддерживать множественный фолликулогенез в течение 1 нед. [10, 11], т. е. заменять 7 ежедневных инъекций препаратов рФСГ. Фармакодинамические свойства корифоллитропина альфа изучались по уровню концентрации гормонов у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом [12] и по уровню фолликулярного ответа и концентрации гормонов у здоровых женщин с гипоталамической супрессией [13], а также у пациенток с проявлениями олигоменореи и аменореи [14]. Инъекция корифоллитропина альфа обеспечивала значимое повышение уровня сывороточного ингибина В. У здоровых женщин с гипоталамической супрессией однократное инъекционное введение корифоллитропина альфа стимулирует рост и развитие нескольких фолликулов, при этом количество и диаметр фолликулов нарастают с увеличением дозы корифоллитропина альфа. При моделировании было выявлено, что вес тела является основной детерминантой воздействия корифоллитропина альфа и исхода терапии. Таким образом, были определены 2 дозы корифоллитропина альфа для клинических исследований: 100 мкг для пациентов с весом тела ≤ 60 кг и 150 мкг для женщин с весом > 60 кг [15]. В ранних исследованиях (до определения рациональности назначения дозировок в 100 и 150 мкг, назначаемых в зависимости от веса пациентки) применялись различные дозировки корифоллитропина альфа, отличные от 100 и 150 мкг, назначаемые вне зависимости от веса пациентки.

Возможность выбрать необходимую дозировку корифоллитропина альфа исходя из веса пациентки также является положительным аспектом, облегчающим деятельность врача.

У здоровых женщин с гипоталамической супрессией однократное инъекционное введение корифоллитропина альфа стимулирует рост и развитие нескольких фолликулов, при этом количество и диаметр фолликулов нарастают с увеличением дозы корифоллитропина альфа

Теоретическая вероятность того, что корифоллитропин альфа окажется иммуногенным [16] для человека, оценивается как низкая исходя из молекулярной структуры, чистоты и состава препарата [10]. Кроме того, препарат вводится только 1 раз за цикл. Согласно имеющимся на сегодня данным, до 4 инъекций 15 мкг корифоллитропина альфа у мужчин с гипогонадотропным гипогонадиз-

мом [12] или однократная инъекция 100 или 150 мкг корифоллитропина альфа у более чем 1 000 пациенток не индуцировали реакций гиперчувствительности или иммунного ответа.

Первоначально вероятность иммуногенных реакций на повторные введения корифоллитропина альфа, с учетом молекулярной структуры и степени очистки, оценивалась как незначительная. Однако с целью оценки иммуногенности корифоллитропина альфа было проведено крупное открытое многоцентровое клиническое неконтролируемое исследование Trust [17]. В исследование было включено 30 медицинских центров. Общее количество пациентов составило 682 человека. Возраст включенных в исследование пациенток варьировал от 18 до 39 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 29 кг/м², вес был ≥ 60 кг.

Основными исследуемыми показателями исхода были образование антител к корифоллитропину альфа, реакции гиперчувствительности, реакции местной непереносимости. Иммуногенность определяли при помощи высокочувствительного теста на антикорифоллитропин альфа антитела, при этом материал до и после лечения получали от каждой пациентки после каждого лечебного цикла, через 2 нед. после переноса эмбриона или через 2–3 нед. после прерывания цикла.

Сыворотка после терапии была получена от не менее чем 97% пациенток по всем циклам. Все образцы, кроме одного, полученного после 2-го цикла, были отрицательными [17]. В последнем было выявлено значимое усиление связывания ($p < 0,05$) в антительном тесте, истощаемое при внесении корифоллитропина альфа и рФСГ, но не ЛГ или ХГЧ. Тем не менее в этом образце не было выявлено нейтрализующей активности или снижения биоактивности корифоллитропина альфа. Таким образом, результат не был расценен как клинически значимый [17].

После лечения с применением корифоллитропина альфа не было зарегистрировано ни одного случая реакций гиперчувствительности, связанных с препаратом. Сообщалось только о легких местных реакциях, которые наблюдались у 2,5, 4,3 и 2,5% пациенток в циклах 1, 2 и 3 соответственно.

Исследователи группы ENGAGE [18] сопоставили эффективность ежедневных инъекций 200 МЕ рФСГ и однократного введения 150 мкг корифоллитропина альфа, в протоколах ЭКО с антагонистами гонадолиберина (антГЛ). В исследовании приняли участие 1 506 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет включительно, с весом от 60 до 90 кг и невыясненным фактором бесплодия. Исследователи выявили сопоставимую частоту наступления развивающейся беременности (38,1% пациенток, получавших рФСГ, и 39% пациенток, получавших корифоллитропин альфа).

Исследовательская группа Pursue в ходе рандомизированного двойного слепого исследования [19] провела сравнение эффективности корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты наступления жизнеспособной беременности у 1390 женщин в возрасте от 35 до 42 лет и весом от 50 кг (ИМТ от 18 до 32 кг/м²). По данным исследователей, эффективность однократной инъекции 150 мкг корифоллитропина альфа оказалась статистиче-

ски сопоставимой с ежедневными инъекциями 300 МЕ рФСГ на протяжении первых 7-ми дней стимуляции овуляции в отношении жизнеспособной беременности (23,9% в группе корифоллитропина альфа и 26,9% в группе рФСГ в расчете на начатый цикл). Сопоставимыми также оказались частота беременности, закончившейся родами (21,3% в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, и 23,4% в группе пациенток, принимавших рФСГ), среднее число полученных ооцитов (10,7 в группе корифоллитропина альфа и 10,3 в группе рФСГ) и частота нежелательных явлений, вызванных проведением стимуляции (0,4% в группе корифоллитропина альфа и 2,7 в группе рФСГ). Статистически не отличались: среднее количество дней стимуляции до введения ХГЧ, соотношение ооцитов метафазы II в перерасчете на общее количество полученных ооцитов, частота оплодотворения, число полученных и перенесенных эмбрионов и эмбрионов хорошего качества.

По данным исследователей, эффективность однократной инъекции 150 мкг корифоллитропина альфа оказалась статистически сопоставимой с ежедневными инъекциями 300 МЕ рФСГ на протяжении первых 7 дней стимуляции овуляции в отношении жизнеспособной беременности

В обоих вышеописанных исследованиях введение корифоллитропина альфа или рФСГ начиналось со 2-го или 3-го дня спонтанного менструального цикла. В дальнейшем введение рФСГ начиналось с 8-го дня стимуляции в группе корифоллитропина альфа и продолжалось в группе рФСГ до достижения критериев введения ХГЧ (более 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм). Стимуляция овуляции в данных исследованиях проводилась на фоне антГЛ (ганиреликс), который начинал вводиться с 5-го дня стимуляции. В исследовании группы Pursue 34% пациенток группы корифоллитропина альфа не понадобилось дополнительных инъекций рФСГ, т. е. на 8-й день проведения стимуляции (или до этого момента) были достигнуты критерии для введения ХГЧ (в группе рФСГ данный показатель достиг 40,5%). В исследовании ENGAGE 33% пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, также не нуждались в дальнейшем приеме рФСГ в связи с достижением критериев назначения ХГЧ. В обоих исследованиях статистически не отличались частота возникновения СГСЯ, частота многоплодной и эктопической беременностей, частота отмены циклов из-за отсутствия ответа яичников на проводимую стимуляцию или отсутствия эмбрионов хорошего качества.

Несмотря на выявленную схожесть во влиянии на результативность ЭКО/ICSI в целом, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов корифоллитропина альфа и рФСГ отличались.

По результатам фазы III исследования ENGAGE показатели фолликулогенеза у пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, и пациенток, принимавших

рФСГ, статистически не различались на 5-й день стимуляции [20]. Однако на 8-й день стимуляции были выявлены отличия между данными группами. Так, было отмечено наличие большего количества фолликулов диаметром от 11 до 16 мм в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа ($16,0 \pm 7,0$ в группе корифоллитропина альфа и $13,9 \pm 6,1$ в группе рФСГ). Также была отмечена тенденция к более частому получению комплексов кумулус-ооцит в группе корифоллитропина альфа в сравнении с группой рФСГ ($13,7 \pm 8,2$ и $12,5 \pm 6,8$ соответственно). Несмотря на незначительные различия в фолликулярном ответе между рассматриваемыми группами, данные различия оказались все же статистически достоверными. По результатам исследования высказано предположение касательно рациональности более осторожного назначения корифоллитропина альфа пациенткам с ожидаемым хорошим ответом яичников на стимуляцию и одновременно потенциальным преимуществом его назначения пациенткам старшей возрастной группы.

В 2015 г. был опубликован результат метаанализа, включавшего 6 рандомизированных исследований (P. Devroey, 2004 [21], N.P. Koper 2008 [22], ENGAGE, 2009, ENSURE, 2010 [23], Pursue, 2012, V. Sioulas, 2011) [24, 25]. Все указанные исследования имели своей целью сравнение эффективности однократного введения корифоллитропина альфа и 7 ежедневных инъекций рФСГ. В ходе исследований применялись дозировки корифоллитропина альфа, варьирующие от 60 до 240 мкг. Ежедневные дозы рФСГ составляли от 150 до 300 МЕ. В метаанализ было включено 3 753 женщины с бесплодием неясного генеза, в возрасте от 18 до 42 лет и ИМТ от 17 до 32 кг/м² (вес пациенток варьировал от 50 до 90 кг). В 5 исследованиях, включенных в метаанализ, использовался протокол на анТГЛ, тогда как в 6-м исследовании применялись как анТГЛ, так и агонисты гонадолиберина. Все включенные в анализ исследования были стандартизованы по времени начала стимуляции (2-й или 3-й день спонтанного менструального цикла), времени начала введения ганиреликса (5-й или 6-й день проведения стимуляции) и критериям назначения ХГЧ (наличие более 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм).

В ходе метаанализа все пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от дозировки корифоллитропина альфа. 1-ю группу составили пациентки, принимавшие от 60 до 120 мкг («низкая доза»). Во 2-ю группу вошли пациентки, принимавшие от 150 до 180 мкг корифоллитропина альфа («средняя доза»). 3-ю группу составили пациентки, принимавшие 240 мкг препарата («высокая доза»).

Основными целями анализа являлись частота живорождения (наступившей и закончившейся родами в сроке более 20 нед. беременности) и частота развития СГСЯ. Второстепенными целями исследования были частота клинической беременности (визуализация плодного яйца в полости матки вне зависимости от факта определения сердцебиения), частота прогрессирующей беременности (визуализация сердцебиения эмбриона на сроке 12 нед. гестации), частота многоплодной беремен-

ности, частота эктопической беременности и частота пороков развития эмбриона/плода.

По результатам данного метаанализа исследователями был сделан ряд выводов. Так, не было обнаружено статистических различий при сравнении применения корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты живорождения в группах пациенток, принимавших средние и высокие дозы корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции. В отношении группы пациенток, принимавших низкие дозы корифоллитропина альфа, была выявлена более низкая частота живорождения по сравнению с пациентками, принимавшими рФСГ. Касательно частоты развития СГСЯ не было отмечено статистической разницы между группами рФСГ и корифоллитропина альфа независимо от дозы последнего. При анализе второстепенных целей исследователи затруднились дать ответ в отношении разницы частоты наступления клинической беременности и частоты пороков развития эмбриона/плода при сравнении эффекта от применения рФСГ и больших доз (240 мкг) корифоллитропина альфа (в связи с малым количеством пациентов в группе, по результатам одного рандомизированного исследования). Между тем не было выявлено статистических различий в отношении частоты наступления клинической беременности (малые и средние дозы), прогрессирующей беременности (независимо от дозы), многоплодной беременности (независимо от дозы), пороков развития эмбриона/плода (малые и средние дозы).

Исследователи на основании вышеописанного метаанализа пришли к заключению об отсутствии различий влияния на основные показатели применения 150 мкг корифоллитропина альфа и рФСГ в течение первых 7 дней стимуляции, направленной на мультифолликулярный рост в ходе осуществления ЭКО/ICSI.

Еще один метаанализ был выполнен S. Fensore et al. [26]. В анализ было включено 7 рандомизированных контролируемых исследований. Суммарное количество пациенток составило 3 926. Возраст женщин, включенных в анализ, варьировал от 18 до 45 лет, ИМТ – от 17 до 32 кг/м². Причина бесплодия учтена не была. Дозировка корифоллитропина альфа составляла от 60 до 240 мкг. рФСГ в дозировке от 150 до 450 МЕ ежедневно вводился, начиная с 8-го дня стимуляции, в основной группе (при необходимости) и с начала стимуляции в группе сравнения. В основную группу (корифоллитропин альфа) вошло 2 138 женщин, в группу сравнения (рФСГ) – 1 788. В ходе анализа не было выявлено статистических различий между группами рФСГ и корифоллитропина альфа в отношении частоты живорождения, частоты клинической и прогрессирующей беременности. Тем не менее было выявлено статистически значимое увеличение количества получаемых зрелых ооцитов и количества эмбрионов в группе пациенток, принимавших корифоллитропин альфа, по сравнению с пациентками, использующими рФСГ. Из данного метаанализа, в отличие от описанных ранее, не исключались добровольные анонимные доноры ооцитов и пациентки с прогнозируемым бедным ответом.

В метаанализ, выполненный М.А.М. Youssef et al. [27] на основании 4 рандомизированных исследований, было включено в общей сложности 2 326 пациенток. Не было выявлено статистических различий между группами пациенток, применявших корифоллитропин альфа и препараты рФСГ, в отношении частоты прогрессирующей беременности. Однако были получены свидетельства более выраженного овариального ответа на стимуляцию и увеличение риска развития СГСЯ в группе корифоллитропина альфа по сравнению с группой рФСГ.

N.P. Polyzos et al. (COMPORT) [28] провели рандомизированное исследование с вовлечением 150 пациенток в возрасте до 40 лет. Основной целью исследования было сравнение эффективности применения сочетания корифоллитропина альфа с препаратами рФСГ или человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) у пациенток с ожидаемым бедным ответом. Всем пациентам корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг вводился на 2-й день спонтанного менструального цикла. С 6-го дня стимуляции начинались ежедневные инъекции ганиреликса. С 8-го дня стимуляции пациенткам группы А назначался чМГ в дозировке 300 МЕ/сут. Пациенткам группы В с 8-го дня стимуляции начинали вводить по 300 МЕ рФСГ/сут. В качестве триггера финального дозревания ооцитов применялся рекомбинантный ЛГ (рЛГ), который вводился при достижении 2 фолликулов диаметром в 17 мм. При наличии всего одного фолликула при достижении им диаметра 17 мм проводилась искусственная инсеминация. Исследователями была выявлена статистическая разница в отношении частоты прогрессирующей беременности (наличие сердцебиения эмбриона на сроке 9–10 нед.) между группами корифоллитропина альфа в комбинации с рФСГ (8,5%) или с чМГ (28%).

Несмотря на выявленное большее значение уровня ЛГ, определяемое на 8-й день стимуляции и в день назначения ХГЧ, в крови пациенток, применявших корифоллитропин альфа, по сравнению с группой пациенток, принимавших рФСГ, исследовательской группой K.J. Doody [29] не было получено данных о статистических различиях между данными группами в отношении частоты наступления клинической беременности, количества получаемых комплексов ооцит-кумулус и уровня прогестерона, определяемого в крови в день введения ХГЧ.

Не было обнаружено статистических различий при сравнении применения корифоллитропина альфа и рФСГ в отношении частоты живорождения в группах пациенток, принимавших средние и высокие дозы корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции

Ряд исследователей начинали введение корифоллитропина альфа с 4-го дня спонтанного менструального цикла в попытке уменьшить время проведения стимуляции и снизить количество дополнительных инъекций рФСГ, вводимых с 8-го дня стимуляции. С. Blockeel [30] et al. сравнивали эффективность введения 150 мкг корифол-

литропина альфа на 2-й и 4-й дни спонтанного менструального цикла. В исследование было включено 111 пациенток в возрасте ≤ 36 лет и весом ≥ 60 кг (ИМТ ≤ 29 кг/м²). Пациенты с прогнозируемым бедным ответом и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) были исключены из исследования. В основную группу исследования вошло 59 пациенток, которым назначался корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг с 4-го дня спонтанного менструального цикла. В группе сравнения 52 пациентам корифоллитропин альфа назначался со 2-го дня спонтанного менструального цикла. Дополнительное введение рФСГ в дозировке 200 МЕ/сут при необходимости начиналось с 8-го дня стимуляции и продолжалось до введения триггера овуляции (ХГЧ 10 000 МЕ, при наличии 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм). Спонтанный пик ЛГ подавлялся за счет введения ганиреликса с 7-го дня менструального цикла. По результатам исследования не было выявлено статистических различий между исследуемыми группами в отношении частоты прогрессирующей беременности и количества полученных комплексов ооцит-кумулус. Между тем дозировка необходимого дополнительного введения рФСГ была статистически значимо ниже в группе пациенток, применявших корифоллитропин альфа с 4-го дня менструального цикла по сравнению с началом приема препарата на 2-й день менструального цикла (173 и 324 МЕ соответственно, разница составила в среднем 151 МЕ рФСГ). В группе пациентов, начавших прием корифоллитропина альфа с 4-го дня менструального цикла, 56% не потребовалось дополнительных инъекций рФСГ, тогда как в группе пациентов, применявших корифоллитропин альфа со 2-го дня менструального цикла, данный показатель был ниже более чем в 2 раза и составил 20%.

В исследовании, проведенном A. Revelli et al [31], приняли участие 122 пациентки: 61 из них корифоллитропин альфа в дозировке 100 или 150 мкг (в зависимости от веса) назначался на 4-й день менструального цикла. В дальнейшем при необходимости с 8-го дня менструального цикла проводились дополнительные ежедневные инъекции рФСГ в дозировке 150–200 МЕ. В группе сравнения 61 пациентке с 4-го дня спонтанного менструального цикла начиналось ежедневное введение рФСГ в дозировке 100–150 МЕ. По результатам исследования не было выявлено статистической разницы в отношении частоты клинической беременности между исследуемыми группами. В группе корифоллитропина альфа у 60% пациентов дополнительного введения препаратов рФСГ не потребовалось.

В отношении эффективности применения корифоллитропина альфа среди пациентов с ожидаемым бедным ответом E.M. Kolibianakis et al. [32] было проведено рандомизированное исследование. В нем приняли участие 79 пациенток с бедным ответом в анамнезе в возрасте до 45 лет и ИМТ от 18 до 32 кг/м². 40 пациенткам основной группы на 2-й день менструального цикла вводился корифоллитропин альфа в дозировке 150 мкг. Ежедневные инъекции рФСГ в дозировке 450 МЕ начинались при необходимости с 8-го дня стимуляции в основной группе

и со 2-го дня в группе сравнения, в которую было включено 39 женщин. Стимуляцию проводили на фоне блокады преждевременного пика уровня ЛГ за счет введения ганиреликса. Препарат рЛГ назначался в качестве триггера овуляции при достижении 2 фолликулами диаметра ≥ 17 мм. По результатам проведенного исследования не было выявлено статистической разницы в отношении частоты живорождения и количества получаемых комплексов кумулюс-ооцит.

Однократное введение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции может считаться более простым и приемлемым для пациента, что должно положительно отразиться на его восприятии проведения ЭКО/ICSI в целом, уменьшить его негативное отношение к необходимости самостоятельного инъекционного введения препаратов, используемых в ходе лечения

N.P. Polyzos et al. [33] было проведено исследование, в которое было включено 210 пациенток в возрасте от 18 до 44 лет и ИМТ от 17 до 40 кг/м². Основная цель данного исследования – выявление прогностических показателей бедного и излишнего ответа яичников на стимуляцию, проводимую корифоллитропином альфа. Протокол стимуляции начинался с введения 100 или 150 мкг корифоллитропина альфа на 2-й день менструального цикла. Причем 150 мкг препарата могло применяться у женщин с весом менее 60 кг, но ожидаемым бедным ответом. При необходимости дополнительное введение рФСГ или чМГ в дозировке 100–300 МЕ/сут начиналось с 8-го дня стимуляции. Ежедневное введение ганиреликса с целью блокады преждевременного пика ЛГ начиналось с 5-го дня стимуляции. В ходе исследования 150 мкг препарата было назначено 181 пациентке, тогда как 100 мкг – 29 женщинам. По данным УЗИ, были исследованы антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов как возможные прогностические в отношении бедного и излишнего ответа на стимуляцию. По результатам исследования был выявлен риск бедного ответа при показателях уровня АМГ $\leq 1,37$ нг/мл и определении ≤ 8 фолликулов по данным УЗИ. В отношении прогноза излишнего ответа на стимуляцию уровень АМГ составил $\geq 3,52$ нг/мл и/или ≥ 16 фолликулов по данным УЗИ.

По результатам исследования [34], включавшего 257 протоколов стимуляции суперовуляции, проводимого в рамках программы донорства ооцитов, не было выявлено статистической разницы в отношении частоты наступления клинической беременности и длительности проведения стимуляции суперовуляции между группами доноров, применявших ежедневные инъекции рФСГ (208 проведенных циклов), и доноров, применявших корифоллитропин альфа (49 проведенных циклов). В группе рФСГ было получено достоверно большее количество комплексов «ооцит – кумулюс» (29 ± 11 против 25 ± 12 в группе корифоллитропина альфа). Однако при учете полученных

ооцитов, находившихся на стадии МII, было выявлено достоверно большее количество последних в группе корифоллитропина альфа ($20,8 \pm 11$ против 15 ± 7 в группе рФСГ, что составило соответственно 84 против 52% относительно общего количества полученных ооцитов). Стимуляция суперовуляции проводилась в протоколе с использованием анГЛ. В качестве триггера овуляции применялся рекомбинантный ЛГ или агонГЛ (в зависимости от количества фолликулов, определяемых в день назначения триггера). Выбор дозировки корифоллитропина альфа зависел от веса донора (100 мкг препарата было назначено 9 донорам с весом < 60 кг, 150 мкг – 40 донорам с весом ≥ 60 кг).

A. Requena et al. [35] был проведен опрос 131 добровольного анонимного донора ооцитов. 63 донора применяли в течение первых 7 дней стимуляции корифоллитропин альфа в виде однократной подкожной инъекции, вводимой в первый день стимуляции. 68 доноров на протяжении всего цикла стимуляции использовали рФСГ в виде ежедневных инъекций. По результатам данного опроса не было выявлено серьезной разницы в удовлетворенности доноров от технологии проведения стимуляции. Однако, когда было опрошено 16 доноров, применявших в ходе исследования корифоллитропин альфа и имевших ранее опыт применения рФСГ, 75% из них остались более довольны использованием корифоллитропина альфа.

Резюмируя результаты всех вышеперечисленных исследований, можно сказать, что применение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней является не менее эффективным при проведении лечения методами ЭКО/ICSI, нежели назначение препаратов рФСГ.

При этом однократное введение корифоллитропина альфа в течение первых 7 дней стимуляции может считаться более простым и приемлемым для пациента, что должно положительно отразиться на его восприятии проведения ЭКО/ICSI в целом, уменьшить его негативное отношение к необходимости самостоятельного инъекционного введения препаратов, используемых в ходе лечения. Профессиональная деятельность большинства пациентов не позволяет им легко, без волнения и потери времени проводить каждодневные инъекции гонадотропинов. Сфера деятельности ряда пациенток требует высокого напряжения, ответственности, значительной мобильности и смены часовых поясов (медицинские работники, сотрудники авиа- и железнодорожного транспорта, развлекательных учреждений и др.), что, в свою очередь, требует от женщины необходимости постоянно иметь при себе препараты гонадотропинов, уделять время и высчитывать его верное значение с учетом часового пояса, находить подходящее место для проведения инъекций, что далеко не всегда возможно. Снижение стрессовой нагрузки, связанной со всеми этими факторами, должно благоприятно отразиться на отношении женщины к проводимому ей лечению, снизить частоту отказа пациентов от продолжения лечения, что, в свою очередь, должно положительно отразиться на кумулятивной частоте наступления беременности.

Требуют дальнейшего уточнения противоречивые данные различных исследований, касающиеся более выраженного овариального ответа и увеличения риска развития СГСЯ у пациенток с выраженным овариальным резер-

вом при применении у них корифоллитропина альфа по сравнению с применением рФСГ. Следует с осторожностью относиться к выбору корифоллитропина альфа у пациенток с СПКЯ и чрезмерным фолликулярным резервом. 

ЛИТЕРАТУРА

- Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004, 8(5): 600-6.
- Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, Macklon NS. Why do couples drop-out IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2008 Sep, 23(9): 2050-5. doi: 10.
- L. van den Wijngaard, ICM Rodijk, F van der Veen, MHW Gooskens-van Erven, CAM Koks, HR Verhoeve, BWJ. Mol, M van Wely, and MH Mochtar. Patient preference for a long-acting recombinant FSH product in ovarian hyperstimulation in IVF: a discrete choice experiment. *Hum Reprod*, 2015 Feb, 30(2): 331-7. doi: 10.1093/humrep/deu307. Epub 2014 Nov 28.
- Jacky Boivin, Lena Andersson, Agneta Skoog-Svanberg, Anna Hjelmstedt, Aila Collins, Torbjörn Bergh. Psychological reactions during in-vitro fertilization: similar response pattern in husbands and wives. *Hum Reprod*, 1998 Nov, 13(11): 3262-7.
- M Brandes, JOM van der Streen, SB Bokdam, CJC Hamilton, JP de Bruin, WLDN Nelen, JAM Kremer. When and why do couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod*, 2009 Dec, 24(12): 3127-35. doi: 10.1093/humrep/dep340. Epub 2009 Sep 26.
- Ashraf Moini, Sahar Salehizadeh, Farzaneh Moosavi, Kianokht Kiani, Soraya Khafri. Discontinuation Decision in Assisted Reproductive Techniques. *Hum Reprod Update*, 2012 Nov, 18(6): 652-669. Published online 2012 Aug 6. doi: 10.1093/humupd/dms031.
- S Gameiro, J Boivin, L Peronace and CM Verhaak. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*, 2012 Nov, 18(6): 652-669. Published online 2012 Aug 6. doi: 10.1093/humupd/dms031.
- Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolit PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(10): 4304-4308.
- Strauss JF III, Barbieri R. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2004.
- Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update*, 2009, 15: 309-21.
- Devroey P, Boostanfar R, Koper NP et al. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*, 2009, 24(12): 3063-3072.
- Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, et al. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod*, 2001, 16(8): 1592-1597.
- Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ et al. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod*, 2002, 17(8): 1987-1993.
- Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of longacting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12): 6297-6304.
- de Greef R, Zandvliet AS, de Haan AF, et al. Dose selection of corifollitropin alfa by modeling and simulation in controlled ovarian stimulation. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 79-87.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*, 2002 Jun, 1(6): 457-62.
- Norman RJ, Zegers-Hochschild F, Salle BS, et al. Repeated ovarian stimulation with corifollitropin alfa in patients in a GnRH antagonist protocol: no concern for immunogenicity. *Hum Reprod*, 2011, 26(8): 2200-2208.
- Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ljerman-Boon PC, Fauser BC. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*, 2009, 24: 3063-72. Corrigendum: *Hum Reprod*, 2014, 29: 1116-20.
- Boostanfar R, Yeko T, Shapiro B, Elbers J, Witjes H, Mannaerts B. A large double-blind efficacy and safety trial of corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH in women 35 to 42 years of age undergoing ovarian stimulation prior to IVF or ICSI (pursue trial). *Fertility and Sterility*, 2012, 98(Suppl 1): S34.
- Fauser BC, Alper MJ, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A, Mannaerts BM, Engage Investigators. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reproductive BioMedicine Online*, 2010, 21(5): 593-601.
- Devroey P, Fauser BC, Platteau P et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2062-2070.
- Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group: Abyholm T, Andersen AN, Balen AH, Braat DD, Devroey P, D'Hooghe TH, Felberbaum R, Fauser BJ, Fridström M, Hillensjö T, Keck C, Kurunmäki H, Lindenberg S, Ombelet W, Tapanainen J, Varila E, Wrambsy H, Koper NP, de Haan AF, Struys MJ. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 2008 Nov, 23(11): 2484-92. doi: 10.1093/humrep/den288. Epub 2008 Aug 6.
- Corifollitropin alfa Ensure Study Group: Obrucica A, Schenk M, Tews G, Mardesic T, Mrázek M, Meinertz H, Hedon B, Barrière P, Kim C, Koong M, Yoon T, Koziol K, Kuczynski W, Bernabeu R, Balda JA, Bergh C, Hillensjö T, Huang HY, Yang YS, von Mauw E, Elbers J, Witjes H, Zandvliet AS, Mannaerts B. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online*, 2010 Jul, 21(1): 66-76. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.019. Epub 2010 Mar 28.
- V Sioulas, C Siristatidis, C Chrelia, E Alexiou, T Vrantza, D Kassinou. Corifollitropin alfa vs. recombinant follicle stimulating hormone in ovarian stimulation of women undergoing in vitro fertilization: preliminary results. *Fertility and Sterility*, 2011, 96, 3: S181.
- Annefloor W Power, Cindy Farquhar, Jan AM Kremer. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction (Review). Copying©2015. *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Stefania Fensore, Marco Di Marzio and Gian Mario Tiboni. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*, 2015 Jun 3, 8: 33. doi: 10.1186/s13048-015-0160-4.
- Mohamed Abdelfattah Mahmoud Youssef, Madelon van Wely, Ismail Aboulfoutouh, Walid El-Khyat, Fulco van der Veen, Hesham Al-Inany. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012 Apr, 97(4): 876-85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.092. Epub 2012 Jan 23.
- Nikolaos P Polyzos, Michel Camus, Joaquin Llacer, Konstantinos Pantos, Herman Tournaye. Corifollitropin a followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial. *BMJ Open*, 2013, 3: e002938. doi:10.1136/bmjopen-2013-002938.
- Kevin J Doody, Paul Devroey, Arthur Leader, Han Witjes, Bernadette M Mannaerts. No association between endogenous LH and pregnancy in a GnRH antagonist protocol: part I, corifollitropin alfa. *Reprod Biomed Online*, 2011 Oct, 23(4): 449-56. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.015. Epub 2011 Jul 7.
- C Blockeel, NP Polyzos, L Derksen, M De Brucker, V Vloeberghs, A van de Vijver, M De Vos and H Tournaye. Administration of corifollitropin alfa on Day 2 versus Day 4 of the cycle in a GnRH antagonist protocol: A randomized controlled pilot study. *Hum Reprod*, 2014 Jul, 29(7): 1500-7. Epub 2014 May 9.
- Alberto Revelli & Giulia Pittatore & Simona Casano & Stefano Canosa & Francesca Evangelista & Chiara Benedetto. Efficacy and safety of late-start Corifollitropin-alfa administration for controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a cohort, case-control study. *J Assist Reprod Genet*, 2015 Mar, 32(3): 429-34. doi: 10.1007/s10815-014-0426-6. Epub 2015 Jan 15.
- EM Kolibianakis, CA Venetis, JK Bosdog, L Zepiridis, K Chatzimeteiou, A Makedos, S Masouridou, S Triantafyllidis, A Mitsoli and BC Tarlatzis. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2015 Feb, 30(2): 432-40. doi: 10.1093/humrep/deu301. Epub 2014 Dec 9.
- Nikolaos P Polyzos, Herman Tournaye, Luis Guzman, Michel Camus, Scott M Nelson. Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2013 Aug, 100(2): 430-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.029. Epub 2013 May 10.
- Габараева В.В., Калугина А.С. Сравнительная эффективность препаратов корифоллитропина альфа в программе донорства ооцитов. *Проблемы репродукции*, 2015, 21(5): 58-62. doi: 10.17116/repro.201521558-62.
- Antonio Requena, María Cruz, Diana Collado, Alexandra Izquierdo, Agustín Ballesteros, Manuel Mun-oz, Juan Antonio García-Velasco. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin α. *Reprod Biomed Online*, 2013 Mar, 26(3): 253-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.015. Epub 2012 Dec 5.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий



С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

Л.В. ТКАЧЕНКО, д.м.н., профессор, О.В. КУРУШИНА, д.м.н., С.А. КОЛОМЫТЦЕВА
Волгоградский государственный медицинский университет

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

У ЖЕНЩИН РАННЕГО И ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В работе рассмотрены особенности психоэмоционального статуса, вегетативной регуляции, болевых феноменов молодых женщин и женщин среднего репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом. Обследовано 72 женщины в возрасте от 16 до 25 лет и 51 – в возрасте от 30 до 38 лет. Выявленные клинические особенности могут быть использованы в дальнейших исследованиях по разработке патогенетически обоснованных методов лечения данной патологии в различных возрастных группах.

Ключевые слова:

предменструальный синдром
боль

психоэмоциональные особенности

В настоящее время проблема предменструального синдрома (ПМС) привлекает к себе внимание врачей различных специальностей в связи с многообразием клинических проявлений и разной степенью их выраженности. По данным зарубежных и отечественных авторов, частота ПМС колеблется в широких пределах и составляет от 25 до 90%. У 5–10% женщин клиническая картина ярко выражена и протекает в тяжелой форме [1–3]. Обычно ПМС страдают женщины детородного возраста, однако нередко его проявления отмечаются сразу с наступлением менархе и иногда усугубляются в перименопаузе [4–8].

В настоящее время одной из первых задач практической медицины становится обеспечение высокого качества жизни пациентов. В связи с этим возрастает интерес к предупреждению развития патологических процессов, включающих многосистемные проявления и ухудшающих как физическое самочувствие, так и социальное функционирование. ПМС является одним из самых распространенных и одновременно ярких представителей подобных состояний. ПМС – это сложный патологический симптомокомплекс, характеризующийся разнообразными психоэмоциональными, соматовегетативными и обменно-эндокринными проявлениями, возникающими за 2–14 дней до менструации и исчезающими сразу после менструации или в первые ее дни [1, 3, 9, 10].

Имеются значительные разногласия о частоте встречаемости ПМС по данным как отечественной, так и зарубежной литературы [4]. Ряд авторов высказывают мнение о том, что ПМС является нейроэндокринным синдромом, обусловленным врожденной или приобретенной неполноценностью системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», и встречается у 25–30% здоровых женщин [3, 9]. Принято считать, что это состояние наиболее характерно для женщин после 30 лет, а у более молодых встречается

значительно реже. Но в последнее время наблюдается отчетливая тенденция к «омоложению» нейроэндокринных расстройств, в т. ч. и ПМС [5, 11, 12].

В.П. Сметник (1998), в зависимости от клинической картины, различает 4 формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую. Кризовая форма является наиболее тяжелым проявлением ПМС, ее клиника не ограничивается только вегетативными пароксизмами, но включает симптомы, характерные для нервно-психической, отечной, цефалгической формы.

Кризовая форма ПМС является тяжелой степенью проявления заболевания, т. к. всегда сопровождается потерей трудоспособности, а иногда и госпитализацией. При кризовой форме ПМС наблюдаются симпатоадреналовые кризы. Они начинаются с повышения артериального давления, чувства сдавливания за грудиной и появления страха смерти. Сопровождаются похолоданием, онемением конечностей и сердцебиением при неизменной электрокардиограмме. Обычно кризы возникают вечером или ночью и наблюдаются, как правило, у женщин с нелеченной нервно-психической, отечной или цефалгической формой ПМС [2, 3, 13].

Вместе с тем, по мнению ряда авторов, болевой синдром является практически облигатным при различных формах ПМС, но особенно выраженным при кризовой форме, которую можно рассматривать как последнюю стадию стремительной клинической картины, начавшейся с цефалгии, ассоциирующейся с комплексом симптомов вегетативной дисфункции и с эмоциональными нарушениями.

В условиях современного общества, под давлением информационных, экологических, социальных стрессовых факторов, организм молодой женщины испытывает перегрузки, которые не могут не отразиться на формирующейся репродуктивной системе [3, 12, 14, 15], однако не меньшие нагрузки испытывают и женщины репродуктивного возраста, имеющие уже ряд заболеваний экстрагенитальной и генитальной патологии.

Целью исследования явился дифференцированный подход к лечению ПМС у молодых женщин и женщин репродуктивного возраста на основе выявленных клинических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 123 пациенток с ПМС: 72 женщины в возрасте от 16 до 25 лет (основная группа А) и 51 в возрасте от 30 до 38 лет (основная группа В).

Группу контроля составили 40 женщин с отсутствием клинических проявлений ПМС и устойчивым менструальным циклом (МЦ): 20 пациенток в возрасте 16–25 лет и от 30 до 38 лет – также 20 женщин.

Критериями исключения явились острая гинекологическая или тяжелая соматическая патология, органическое поражение нервной системы, прием гормональных препаратов в течение последних 6 мес.

Как в основной, так и в контрольной группе проводилось общеклиническое обследование больных с целью диагностики сопутствующей патологии. Женщинам проводился осмотр гинекологом, включавший изучение особенностей телосложения, индекса массы тела, состояния молочных желез, гинекологического статуса.

Клинико-неврологическое обследование проводилось для исключения текущих органических заболеваний и резидуальной недостаточности нервной системы (последствия перенесенных травм и нейроинфекций).

Для выявления и оценки степени тяжести ПМС проводился анализ симптомов с помощью шкалы Куппермана – Уваровой, адаптированной нами в 2001 г. для ПМС [10, 14].

Динамический анализ локальных и диффузных болевых феноменов проводился путем изучения локализации, наличия очагов периферической болевой импульсации. Интенсивность болевого синдрома определялась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), на которой пациентки отмечали уровень боли от 0 до 10 баллов. Выявлялись локальные мышечные гипертонусы, соответствие диагностическим критериям фибромиалгии. Пальпация мышц осуществлялась с помощью разработанного нами прибора для дозированной нагрузки. Диагностика активных миофасциальных триггерных точек проводилась пальпаторно по методике Дж. Г. Тревелл, Д.Г. Симонс (1989). Уровни болевых порогов исследовались с помощью электроальгометрии. Качество жизни исследовалось с помощью специализированного опросника для пациентов с болевыми синдромами.

Для исследования вегетативного гомеостаза применялся математический анализ вариабельности сердечного ритма – кардиоинтервалография по Р.М. Баевскому. Наличие и степень выраженности вегетативных нарушений определялись путем целенаправленного заполнения «Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений» и «Схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», разработанных лабораторией патологии ВНС ММА им. И.М. Сеченова.

Для исследования эмоционально-личностных особенностей пациенток использовался ряд психологических тестов. Базисные черты личности изучались с использованием теста Айзенка (1968). Уровень депрессии определялся с помощью теста Бэка, уровень личностной (ЛТ) и

реактивной (РТ) тревожности – теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1976).

Исследования осуществлялись в I и II фазе МЦ таким образом, чтобы получить в динамике представление о развитии симптомов, их интенсивности и длительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все жалобы пациенток с ПМС были распределены нами на 4 группы: психоэмоциональные, нейровегетативные, обменно-эндокринные и болевые. Анализ общего числа жалоб продемонстрировал, что наиболее часто встречались симптомы, относящиеся к психоэмоциональной (у 95,9% женщин) и болевой (у 79,6%) группам. Среди алгических феноменов различной локализации наиболее часто встречались цефалгия и мастодиния – у 63,4 и 36,6% пациенток основной группы соответственно.

При этом в группе молодых женщин с симптомами ПМС среднее количество жалоб различных групп составило $4,3 \pm 1,2$, а у женщин более старшей возрастной группы их количество было в 2 раза больше – $9,8 \pm 1,7$.

Результаты психологического тестирования у женщин основной группы позволили сделать заключение о том, что личностный профиль женщин, страдающих ПМС, отличается от профиля здоровых женщин. Так, в основной группе интровертированные личности составили 36,6%, а в контрольной группе только 17,5%. Высокий уровень психотизма, т.е. конфликтность, социальная дезадаптация, характерен для 15,4% женщин с ПМС, в то время как у здоровых женщин это не отмечено. Высокие оценки по шкале нейротизма, т.е. напряженность, тревожность, недовольство собой, зафиксированы более чем у половины (55,2%) женщин основной группы. При этом в группе А этот показатель был несколько ниже и отмечался у 40,2%, а в группе В у пациенток более старшего возраста он встречался у 76,5%. В группе контроля он выявлен только у 20% женщин, при этом разница в показателях у молодых и женщин среднего репродуктивного возраста без ПМС была статистически не значима.

Уже в первой половине МЦ женщины основной и контрольной групп отличались по уровню депрессии. Но во второй половине МЦ в основной группе отмечается отрицательная динамика. Пациенток без депрессивных проявлений выявлено не было. Преобладающее большинство в основной группе составили женщины с клинически выраженным уровнем депрессивных расстройств: умеренной и сильной степени выраженности (71,1%), тогда как в I фазу преобладали умеренные и мягкие формы. Среди женщин контрольной группы у 80,0% уровень депрессии не выходил за пределы нормы, а у остальных женщин он находился в пределах мягких проявлений и не требовал медикаментозной коррекции.

ЛТ у женщин обеих контрольных групп соответствовала умеренному уровню, не претерпевала достоверных изменений в различные фазы МЦ. В то же время у женщин основной группы уровень РТ во вторую половину МЦ был достоверно выше по сравнению с женщинами контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Уровни РТ и ЛТ у женщин основной и контрольной групп

Тревожность	Основная группа		Контрольная группа	
	I половина цикла	II половина цикла	I половина цикла	II половина цикла
Личностная	37,9 ± 2,1	39,1 ± 1,3	36,2 ± 2,6	36,8 ± 1,2
Реактивная	38,3 ± 1,3	49,4 ± 1,5	38,5 ± 2,1	39,6 ± 1,1

Определенные различия наблюдались в возрастных группах. Так, в группе А изменения РТ в динамике МЦ были в среднем на $7 \pm 0,8$ балла выше. У женщин возрастной группы 30–38 лет РТ во второй половине цикла была еще выраженнее и возрастала в среднем на $14 \pm 0,4$ балла.

Таким образом, тревожностные личностные особенности пациенток с ПМС и здоровых женщин были сходными, отличия проявлялись в их реакциях на текущую актуальную ситуацию. При этом женщины с более длительным анамнезом ПМС склонны были более негативно и настороженно воспринимать окружающую действительность во вторую половину МЦ.

При проведении кардиоинтервалографии в первую половину МЦ у 55,2% пациенток с ПМС и у 67,5% женщин контрольной группы выявлена эйтония, т. е. сбалансированное состояние регуляторных систем вегетативной нервной системы имело у большинства женщин.

Но во второй половине МЦ обследование продемонстрировало значительные различия в показателях женщин основной и контрольной групп. Более чем у половины женщин с ПМС зарегистрирована симпатикотония, и практически у каждой пятой появилась гиперсимпатикотония, что свидетельствует о перенапряжении регуляторных систем. Во вторую половину МЦ ваготония сохранялась у 9,7% пациенток основной группы, что свидетельствовало

об отсутствии у них закономерной смены парасимпатического тонуса на симпатический. В контрольной группе во вторую половину МЦ преобладала эйтония, а симпатикотония и ваготония встречались гораздо реже (табл. 2).

Таблица 2. Динамика изменения вегетативной реактивности у женщин основных и контрольных групп во вторую половину МЦ

	Основная группа А	Контрольная группа А	Основная группа В	Контрольная группа В
Эйтония, %	45,8	65	9,8	55
Ваготония, %	9,7	5	9,8	5
Симпатикотония, %	33,3	30	58,9	40
Гиперсимпатикотония, %	11,1	0	21,5	0

Исследование болевых феноменов выявило факторы периферической болевой импульсации (локальные мышечные гипертонусы, активные и латентные миофасциальные триггерные точки) у 15 (20,8%) молодых женщин с ПМС, у 13 (25,5%) женщин постарше (группа В) и у 5 (12,5%) клинически здоровых женщин. При этом у женщин контрольной группы выявленные миофасциальные триггерные точки были латентными.

Результаты целенаправленного обследования, направленного на выявление отдельных симптомов фибромиалгии, показали, что в основной группе хотя бы один из этих симптомов встречался у 21 (29,1%) женщины основной группы А и у 19 (37,2%) женщин основной группы В. В контрольной группе только у 4 (10%) женщин выявлены отдельные симптомы фибромиалгии.

Жалобы на головную боль предъявляли 63 (51,2%) пациентки с ПМС и 5 (12,5%) клинически здоровых женщин. Интенсивность головной боли по ВАШ в основной группе в среднем составила $6,9 \pm 1,1$ балла, в контрольной группе – $6,4 \pm 2,6$ балла, т. е. достоверно не различалась.

Проведенная электроальгометрия выявила отчетливую тенденцию к снижению порогов болевой чувствительности у женщин с ПМС как в отдельных точках, так и в суммарных показателях (табл. 3). При этом достоверной разницы, в зависимости от возраста, найдено не было. У 93 (75,6%) больных, страдающих ПМС, эти показатели были достоверно ниже, чем у здоровых женщин.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует доминирующую выраженность алгических прояв-

Таблица 3. Результаты исследования порогов болевой чувствительности у женщин основной и контрольной групп по результатам электроальгометрии (мкА)

Область исследования	Основная группа		Контрольная группа	
	Право	Лево	Право	Лево
Мочки ушей	148,5 ± 1,6	144,7 ± 2,1	175,3 ± 6,4	174,8 ± 6,3
Лобная область	157,3 ± 4,6	156,7 ± 4,5	165,4 ± 5,3	164,3 ± 5,8
Височная область	136,8 ± 2,5	148,5 ± 2,7	165,6 ± 2,1	164,5 ± 5,4
Затылочная область	164,2 ± 6,3	166 ± 1,2	168,7 ± 5,7	165,5 ± 5,4
Паравerteбральные точки С ₇	176,2 ± 5,5	174,2 ± 5,8	185,1 ± 7,4	184,3 ± 7,3
Паравerteбральные точки D ₈	172,3 ± 6,1	172 ± 2,6	184,0 ± 7,3	181,3 ± 7,1
Лучезапястные суставы	174,3 ± 7,3	171,2 ± 6,1	171,1 ± 5,9	172,2 ± 6,1
Коленные суставы	191,7 ± 7,9	192,1 ± 3,3	195,1 ± 8,1	191,3 ± 7,9
Наружный край лодыжек	198,7 ± 5,7	195,6 ± 5,2	203,5 ± 9,2	213,2 ± 2,5
Суммарный средний показатель	167,7 ± 2,4	166,3 ± 4,4	187,3 ± 7,5	187,5 ± 5,9

лений у пациенток с ПМС, что обусловлено выявленным снижением болевой чувствительности и несостоятельностью антиноцицептивной системы женщин, страдающих ПМС.

Терапия ПМС, как и любого заболевания, патогенез которого до конца не ясен, представляет определенные трудности. Но учитывая, что основная часть алгических проявлений, в первую очередь цефалгия, масталгия, отеки, фибромиалгия, кардиологические жалобы, возникает в результате нарушений водно-солевого баланса и задержки жидкости, предпринимались неоднократные попытки подбора симптоматической терапии, способной увеличить выведение жидкости из организма.

Так как одним из основных методов лечения ПМС является блокирование овуляции с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), в данной патологии заслуживают пристального внимания препараты, содержащие дроспиренон (ДРСП). ДРСП, производное 17 α -спиронолактона, был синтезирован в конце 1990-х гг. Прогестин характеризуется уникальным сочетанием 3 эффектов, свойственных натуральному эндогенному прогестерону, – прогестагенного, антиандрогенного, антиминералокортикоидного, каждый из которых значим в лечении ПМС.

Антиминералокортикоидный эффект ДРСП превышает таковой у спиронолактона: 3 мг ДРСП в составе КОК эквивалентны 25 мг спиронолактона. Учитывая то, что суточная доза спиронолактона, применяемая для лечения отеочного синдрома в терапевтической практике, составляет 100 мг и более, становится очевидным отсутствие клинически значимого диуретического эффекта КОК, содержащих ДРСП (ДРСП-КОК). Антиминералокортикоидный эффект ДРСП служит главным образом для купирования неблагоприятных последствий активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Неконтрацептивные преимущества ДРСП-КОК были продемонстрированы многочисленными клиническими исследованиями. В крупном многоцентровом исследовании с участием 11 тыс. женщин, проведенном в 15 странах Европы, было показано улучшение общего самочувствия женщин, уменьшение симптомов задержки жидкости, связанное с циклом, а также улучшение настроения и состояния кожи. Хорошая переносимость и положительное влияние препарата на физическое и психическое состояние пациенток с предменструальными жалобами были отмечены и в других исследованиях [4, 16–18].

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования ДРСП-КОК обнаружили достоверно значимую редукцию симптомов ПМС, а контрацептивы, содержащие ДРСП, в т. ч. Мидиана® («Гедеон Рихтер») и Димиа® («Гедеон Рихтер»), получили дополнительное показание к применению.

Результаты применения ДРСП-КОК Мидиана® в недавнем отечественном исследовании сопровождались редукцией выраженности симптомов в среднем на 40% и обладали благоприятным влиянием на некоторые психоэмоциональные симптомы у больных с ПМС [2].

Не исключено, что этот позитивный эффект связан с антиандрогенной активностью ДРСП: положительная корреляция между предменструальной раздражительностью, агрессией и уровнем тестостерона в лютеиновой фазе

цикла предполагает включение андрогенов в патогенез некоторых симптомов синдрома.

Учитывая полученные отечественными и зарубежными исследователями данные, мы сочли обоснованным применить для лечения молодых женщин микродозированный ДРСП-КОК в режиме 24 + 4 (Димиа®) в циклическом режиме, а для женщин среднего репродуктивного возраста – низкодозированный комбинированный ДРСП-КОК (Мидиана®) в стандартном режиме 21 + 7.

В результате лечения частота и выраженность симптомов в лютеиновой фазе цикла снижались у 68% женщин уже после 3-го цикла лечения, а к 6-му циклу у 82% пациенток.

Выявлено, что в отличие от большинства других контрацептивных комбинаций ДРСП-КОК положительно влияют на психоэмоциональные симптомы ПМС, в т. ч. различные проявления депрессии; умеренные и мягкие формы выявлены только у 38% пациенток против 71,1% до лечения; депрессии сильной степени выраженности не было ни у одной. Аналогичные положительные результаты получены и при исследовании уровней тревожности (табл. 4).

Таблица 4. Уровни РТ и ЛТ у женщин основной и контрольной групп после лечения

Тревожность	Основная группа А (16–25 лет)		Основная группа Б (30–38 лет)	
	II половина цикла до лечения	II половина цикла после лечения	I половина цикла до лечения	II половина цикла после лечения
Личностная	38,9 ± 2,1	37,4 ± 1,3	39,2 ± 2,6	38,3 ± 1,6
Реактивная	47,3 ± 1,3	42,4 ± 1,5	49,7 ± 2,1	43,4 ± 2,4

Характерным являлось выраженное повышение толерантности к боли после лечения (табл. 5). Эти данные наглядно демонстрируют значение нейротрансмиттерной дефицитарности в патогенезе клинических проявлений ПМС. Таким образом, терапевтическая стратегия для коррекции симптомов данного заболевания должна строиться с учетом необходимости влияния на центральные структуры антиноцицептивной системы.

Таблица 5. Динамика интенсивности боли по ВАШ у женщин обеих групп после лечения

Болевой синдром	До лечения	После лечения	
		Группа А (16–25 лет)	Группа Б (30–38 лет)
Цефалгия	8,1 ± 1,4	4,2 ± 0,5*	5,1 ± 1,4*
Масталгия	7,1 ± 2,1	3,7 ± 1,1*	4,5 ± 1,2*
Абдоминалгия	6,9 ± 1,4	3,5 ± 1,8*	3,8 ± 2,1*
Распространенная костно-мышечная боль	8,3 ± 1,2	5,2 ± 0,6*	6,2 ± 0,5*
Суммарный показатель	7,6 ± 1,6	4,2 ± 1,2*	4,9 ± 2,1*

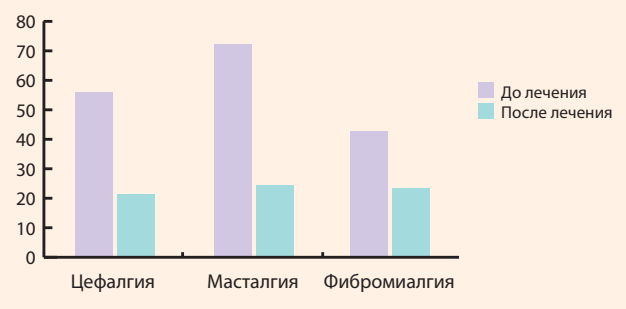
Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с показателями до лечения.

Таблица 6. Динамика качества жизни у женщин с ПМС до и после лечения

Исследованный параметр	Основная группа А (16–25 лет)		Основная группа Б (30–38 лет)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Физическая активность	55,2 ± 1,3	80,4 ± 1,6	40,2 ± 1,1	78,4 ± 1,5
Оценка текущей жизненной ситуации	45,3 ± 2,5	60 ± 2,3	33,3 ± 1,5	58,1 ± 1,3
Самооценка	55,5 ± 1,8	65,8 ± 1,4	47,5 ± 2,3	63,8 ± 1,7
Тревога, связанная с болевыми проблемами	75,3 ± 3,3	88,6 ± 2,2	55,3 ± 2,6	78,6 ± 2,1
Оценка будущего	46,8 ± 3,1	75,4 ± 1,6	36,8 ± 1,1	55,4 ± 1,3
Настроение	51,1 ± 3,1	61,8 ± 4,5	46,1 ± 2,3	60,3 ± 1,5
Отношение с супругом	38,3 ± 1,6	75,1 ± 1,5	48,3 ± 1,1	55,1 ± 1,8
Социальные контакты	63,1 ± 2,8	85,3 ± 1,7	59,5 ± 1,7	81,2 ± 2,4
Среднее количество часов сна за ночь	6,9 ± 1,3	7,3 ± 1,1	5,6 ± 0,7	6,7 ± 1,2
Трудности засыпания (% больных)	55,8	18,75	70,8	35,18
Сон со сновторными (% больных)	11,6	9,37	25,6	17,65
Пробуждение из-за боли (% больных)	32,3	6,25	37,7	15,34
Ограничение активности из-за боли (% больных)	53,1	11,5	63,7	45,5
Суммарная оценка	53,6 ± 2,7	73,6 ± 1,8	40,75 ± 1,7	66,25 ± 2,1

После проведенного лечения цефалгию отмечали 18 женщин (23,7%), масталгию – 22 (28,9%), фибромиалгию – 20 (26,3%) (рис.).

Наибольшее влияние проведенного лечения отмечалось в показателях опросника «Качество жизни» (табл. 6).

Рисунок. Динамика болевых симптомов у женщин с ПМС

При этом более выраженная динамика качества жизни отмечалась в группе более молодых пациенток, что подчеркивает необходимость своевременного назначения адекватной терапии этой категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на широкую распространенность ПМС, современная женщина не должна оставаться один на один с этой проблемой. Задачей практических врачей является правильный подбор терапии с учетом формы ПМС, индивидуальных особенностей женщины и ее возраста.

Выявлено, что клиника синдрома более выражена у женщин позднего репродуктивного возраста, имеет более глубокие нарушения вегетативной регуляции, несостоятельность антиноцицептивной системы, чем и обусловлено снижение качества жизни.

Учитывая положительный лечебный эффект дроспиренон-содержащих КОК (Димиа® и Мидиана®), в частности позитивное влияние на вегетативную нервную систему, значительное снижение интенсивности болевых симптомов, воздействие на эмоциональную сферу и в конечном результате повышение качества жизни, применение данного метода в лечении ПМС является патогенетически обоснованным.



ЛИТЕРАТУРА

- Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром. *Лечащий врач*, 2008, 3: 56–60.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81–5.
- Сметник В.П., Тумилович Л.П. Неоперативная гинекология. М., 2005. 591 с.
- Аганезова Н.В., Линде В.А. Клинический опыт применения комбинированного монофазного орального контрацептива с дроспиреноном при синдроме предменструального напряжения. *Проблемы репродукции*, 2008, 1: 66–72.
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2012, 1: 22–8.
- Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. СПб.: Гиппократ 2005: 216.
- Cheng HF. Perimenstrual syndrome: nursing diagnosis among Taiwanese nursing students. *Int J Nurs Terminol Classif*, 2011, 22(3): 110–114.
- Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. *Sex Reprod Healthc*, 2011, 2 (1): 21–7.
- Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Предменструальный синдром. *Гинекология*, 2007, 6: 34–8.
- Ткаченко Л.В., Курушина О.В. Особенности антиноцицептивной системы у женщин с предменструальным синдромом. Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе, Москва, 14–17 сентября 2004, с. 37.
- Hill LD. Physician demographics and decision making in the diagnosis and treatment of major depressive disorder and premenstrual dysphoric disorder. *Dissertation Abstracts International*, 2004, 64, 3: 1492.
- Yamamoto K, Okazaki A, Sakamoto Y et al. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol*, 2009, 28(3): 129–36.
- Ткаченко Л.В., Курушина О.В. Применение буселерина-депо для купирования кризисной формы. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*, 2005, 1: 41–43.
- Ткаченко Л.В., Курушина О.В. Атагиджия М.С. Качество жизни женщин с предменструальным синдромом как критерий медикализации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2010, 2.
- Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med*, 2008, 53(Suppl. 9): 729–41.
- Кузнецова И.В., Сумятина Л.В. Контрацептивная и лечебная эффективность «Ярины» у женщин с предменструальным синдромом. *Гинекология*, 2004, 6(6): 310–2.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Пролонгированный прием комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в лечении предменструального синдрома. *Проблемы репродукции*, 2008, 4: 28–31.
- Borenstein J, Yu HT, Wade S et al. Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med*, 2003, 48: 79–85.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) пуэрперия являются наиболее важной проблемой в акушерстве. В структуре данной патологии лидирует послеродовой эндометрит, наиболее часто возникающий после оперативных и патологических родов. Учитывая тот факт, что в патогенезе послеродовых ГВЗ существенная роль принадлежит изменению иммунологического статуса, характеризующегося или сочетанным подавлением Т- и В-систем иммунитета, или преимущественно поражением Т-лимфоцитов, включение в комплексную терапию послеродового эндометрита иммуномодулирующих препаратов способствует более быстрому достижению клинического эффекта и позволяет получить благоприятные исходы.

Ключевые слова:

послеродовые гнойно-воспалительные заболевания
послеродовой эндометрит
антибактериальная терапия
иммуномодуляторы

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) являются актуальной проблемой современного акушерства, т. к., несмотря на значительное многообразие методов профилактики и терапии, не имеют тенденции к снижению. Инфекционные осложнения пуэрперия как в России, так и во всем мире вносят несоизмеримый вклад в материнскую заболеваемость. Их частота, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах – от 5 до 26%, при этом сепсис и септические осложнения составляют 3,8% причин материнской смертности в Российской Федерации [1–4].

Многочисленные научные исследования, внедрение современных методов диагностики, профилактики и раннего выявления послеродовых инфекций привели к значительному снижению частоты тяжелых клинических форм (сепсис, перитонит, септический тазовый флебит, лактационный мастит). Между тем частота развития послеродового эндометрита (ПЭ) и раневой инфекции остается на прежнем уровне [5, 6].

Среди факторов, способствующих развитию послеродовых инфекционных заболеваний, выделяют следующие [7–10]:

■ экстрагенитальные факторы, связанные со здоровьем женщины (социально-экономический уровень, возраст, хронические инфекционные заболевания, ожирение, обменные нарушения, прием кортикостероидов, цитостатических препаратов и др.);

■ факторы, возникшие во время гестации (обострение хронических инфекционных заболеваний, инвазивные методы исследования при беременности, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, анемия, преэклампсия и др.);

■ факторы, связанные с родоразрешением (длительный безводный промежуток, нарушение родовой деятельности, большое число влагалищных исследований, хориоамнионит, травмы мягких родовых путей, кесарево сечение, особенно в экстренном порядке, длительность и объем кровопотери при операции, квалификация хирурга, ручное отделение плаценты и выделение последа).

Кроме того, к факторам риска следует отнести и необоснованно широкое назначение антибиотиков последних поколений [1, 5, 8].

Современные ГВЗ в акушерстве чаще являются полимикробными заболеваниями, среди возбудителей преобладают условно-патогенные бактерии, входящие в состав нормального микробиоценоза нижних половых путей. У беременных и родильниц доминируют энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), часто в ассоциации с неспорообразующими облигатными анаэробами (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* и др.). Перманентно происходит изменение этиологической структуры ГВЗ. Одним из основных факторов, влияющих на этот процесс, является применение антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний. В последние годы широкое распространение в этиологии ГВЗ в акушерстве приобрел энтерококк в связи с его устойчивостью к цефалоспорином, используемым для их лечения. Практически обязательными участниками ассоциаций возбудителей воспалительных процессов в акушерстве являются неспорообразующие анаэробные бактерии. Однако следует отметить, что частота их выделения из патологического материала заметно снизилась в последнее время, по-видимому, в связи с интенсивным применением антианаэробных препаратов, таких как метронидазол, линкозамиды. Отмечается возрастание роли хламидий, микоплазм, вирусов и других возбудителей инфекций, передающихся половым путем, что связано с увеличением распространенности этих заболеваний [1, 5, 10].

Особенности этиологической структуры ГВЗ в современных условиях привели к изменению клинического течения заболевания: нередко отмечается позднее начало и стертая клиническая симптоматика, что приводит к запоздалому началу рациональной терапии.

В патогенезе ГВЗ в акушерстве существенная роль принадлежит изменению иммунологического статуса беременных и родильниц, которое можно рассматривать как проявление вторичного иммунодефицита, характеризующегося или сочетанным подавлением Т- и В-систем иммунитета, или преимущественно поражением Т-лимфоцитов. Отмечается Т-лимфоцитопения, дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров, снижение содержания основных классов иммуноглобулинов, повышение фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов и уровня IgG в сыворотке крови [5, 11].

Определенную роль в патогенезе ПЭ играют изменения в системе гемостаза. При начальных формах заболевания отмечается умеренная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза. При тяжелых формах происходит интенсификация этих изменений: наблюдаются резко выраженная хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, гиперфибриногенемия, повышенная функциональная активность тромбоцитов – развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В основе современных принципов ведения пациенток с послеродовыми инфекционными осложнениями лежат широкое использование дополнительных лабораторных, инструментальных методов диагностики и выбор оптимального сочетания общих и местных лечебных воздействий, позволяющих предупредить переход локализованных форм ГВЗ пуэрперия в генерализованный процесс, при этом главным компонентом противовоспалительной терапии является применение антибактериальных средств с учетом чувствительности возбудителей [7, 10, 12].

Среди инфекционно-воспалительных осложнений послеродового периода лидирующее место занимает ПЭ, который значительно чаще встречается после кесарева сечения [10, 13]. ПЭ – полимикробное заболевание, основными возбудителями которого являются ассоциации факультативных аэробных и облигатных неклостридиальных анаэробных микроорганизмов: *Escherichia coli*, различные штаммы *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp.*

Частота встречаемости эндометрита после самопроизвольных физиологических родов – 1–3%, после патологически протекающих – 2–5%, после операции кесарева сечения – от 5 до 20%. Кроме того, у каждой пятой роженицы хориоамнионит (полимикробная инфекция плодных оболочек и амниотической жидкости) переходит в ПЭ [1, 5, 11]. По данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), ПЭ развивается примерно у 60% женщин, перенесших кесарево сечение в экстренном порядке, и у 24% – в плановом [13]. Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, может сопровождаться воспалительными изменениями швов на матке и их несостоятельностью, развитием перитонита или генерализацией инфекции.

Этиологическая структура ПЭ отличается динамичностью и зависит от ряда факторов, важнейшим из которых является необоснованно широкое профилактическое и

лечебное применение антибиотиков. В настоящее время доминируют неспорообразующие анаэробы, частота выделения их при ПЭ достигает 70–90%, кишечную палочку обнаруживают у 20–40%, другие энтеробактерии выделяют у 7–10% больных. Грамположительные бактерии являются возбудителями ПЭ существенно реже. Так, золотистый стафилококк, которому ранее отводили ведущую роль в этиологии ПЭ, встречается в 3–7% случаев. Для инфекции, обусловленной стрептококками группы В (2–3%), характерно весьма тяжелое течение. Микоплазмы и хламидии чаще вызывают вялотекущие формы заболевания, нередко присоединяясь в последующем к первичным возбудителям инфекции [14, 15].

В настоящее время нет единой точки зрения о патогенезе развития ПЭ, его считают проявлением раневой инфекции. После отделения последа внутренняя поверхность матки представляет собой обширную рану, заживление которой протекает согласно общебиологическим законам: на первом этапе происходит очищение внутренней поверхности матки путем воспаления (I фаза раневого процесса) с последующей эпителизацией и регенерацией эндометрия (II фаза раневого процесса) [1, 10].

ПЭ может быть связан с субклинической антенатальной внутриматочной инфекцией, обусловленной инвазией в амниотическую полость микроорганизмов, наиболее часто – кишечной палочки и стрептококков группы В. К тому же амниотическая жидкость не обладает достаточной антибактериальной активностью. Возможна восходящая колонизация матки экзогенными микроорганизмами, контаминация которыми происходит при лечебно-диагностических процедурах. Значительную роль в возникновении и течении инфекционного процесса в послеродовом периоде играют защитные механизмы, и в частности состояние иммунитета. При ПЭ отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунитета (Т-лимфоцитопения, снижение пролиферативной активности лимфоцитов, повышение активности Т-супрессоров) и гуморального иммунитета [7, 11].

Предпосылкой для развития эндометрита является замедление инволюции матки и нарушение процессов регенерации эндометрия.

Заболевание возникает на 2–5-й день послеродового периода, при неэффективной терапии (около 2% случаев) возможна генерализация процесса. Различают три клинические формы ПЭ: легкую, средней тяжести и тяжелую. После кесарева сечения чаще всего диагностируют среднетяжелую и тяжелую формы эндометрита. Выраженность общих и местных проявлений инфекции в значительной мере обусловлена тем, что воспалительный процесс развивается в оперированном органе. Тяжесть заболевания, как правило, коррелирует со степенью обсемененности полости матки аэробной и анаэробной микрофлорой и составом микробных ассоциаций. В настоящее время часто возникает стертая форма ПЭ, при которой клиническая картина не отражает тяжесть состояния родильницы. Первые симптомы заболевания появляются в течение 1–7 сут. Таким больным чаще всего выставляется диагноз «субинволюция матки» и не проводится необходимое лечение, что в дальнейшем может привести к развитию

более тяжелых форм послеродовой инфекции: перитониту, тазовым абсцессам, тромбозу, сепсису.

Диагноз следует устанавливать на основании клинической картины заболевания и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования. Диагностическими критериями ПЭ являются: неоднократный подъем температуры тела выше 38,0 °C со 2-х сут. после родоразрешения; лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг в общем анализе крови; болезненность и пастозность матки при пальпации; гнойные лохии с неприятным запахом. Кроме того, при ультразвуковом исследовании органов малого таза о ПЭ говорит увеличение размеров полости, выявление оболочек, сгустков крови, остатков децидуальной и плацентарной ткани, пузырьков газа, фибрина, а также воспалительных изменений послеоперационного шва на матке после кесарева сечения; а при бактериологическом исследовании лохий – выделение этиологически значимых микроорганизмов в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Стоит также отметить высокую диагностическую ценность определения уровня острофазных белков, при ПЭ уровень С-реактивного белка значительно повышен и может достигать 60–100 мг/л, при правильно подобранной терапии его уровень снижается на следующий день, нормализуясь на 6–10-е сут. Подтверждением диагноза ПЭ служит морфологическое исследование биоптатов эндометрия: диффузная и очаговая лейко- и лимфоцитарная инфильтрация слизистой тела матки и/или миометрия с 5-х сут. после родов или с 7-х сут. после операции кесарева сечения [1, 16, 17].

Основными принципами лечения послеродовых заболеваний являются ранняя диагностика и лечение локализованных форм ГВЗ, что является профилактикой развития тяжелых форм послеродовой инфекции. Терапия ПЭ должна быть комплексной: антибактериальная, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, противовоспалительная, иммунокорригирующая, антимикотическая, антикоагулянтная, местная с учетом очага воспаления, при необходимости может включать и эфферентные методы лечения (гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови), а также направленный транспорт антибактериальных препаратов и озонотерапию.

Главным компонентом общего лечения ПЭ является назначение антибактериальной терапии, а местного – вакуум-аспирация и/или выскабливание послеродовой матки.

Выбор антибактериальных препаратов необходимо проводить на основании определения чувствительности возбудителей, фармакокинетики антибиотиков с учетом аллергологического анамнеза, состояния жизненно важных функций организма и побочного их действия. До получения результатов бактериологического исследования проводится эмпирическая антибактериальная терапия. В современных условиях оправданно соблюдение принципа деэскалационной терапии – назначение с первых дней заболевания комбинации антибиотиков, максимально перекрывающих спектр резистентности возможных возбудителей, затем на фоне положительной динамики в состоянии больной и на основании получения результатов микробио-

ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ



КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГАЛАВИТ®

- Снижает выраженность воспалительной реакции
- Снижает риск развития осложнений воспаления
- Сокращает длительность болезни
- Способствует стабильной и продолжительной ремиссии
- Повышает качество жизни пациентов

Реклама

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Хронические рецидивирующие заболевания, вызванные вирусом герпеса
- Заболевания, вызванные вирусом папилломы человека
- Инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний (уретриты хламидийной и трихомонадной этиологии, острый и хронический сальпингоофорит, эндометрит)
- Гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза
- Осложнения послеоперационного периода у женщин репродуктивного возраста

ЛСР-008746/09, Р N000088/02, Р N000088/03

ООО «СЭЛВИМ» +7 495 269 03 43

www.galavit.ru

логического исследования переход на монотерапию препаратами более узкого спектра действия [1, 5, 12, 15].

При легкой и средне-тяжелой клинической форме ПЭ можно проводить антибактериальную монотерапию ингибиторозащищенными аминопенициллинами: амоксициллин/клавулановой кислотой; тикарциллин/клавулановой кислотой; ампициллин/сульбактамом и цефалоспорины II–III поколения: цефокситином, цефоперазоном, цефтазидимом, цефтриаксоном.

При тяжелой форме эндометрита для монотерапии назначают цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), фторхинолоны (моксифлоксацин) и карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем) [10, 18].

Следует учитывать, что ни один из цефалоспоринов не обладает достаточной эффективностью против энтерококков. Поэтому при подозрении на энтерококковую инфекцию целесообразно использовать препараты пенициллинов, в частности ампициллин/сульбактам, обладающий выраженной активностью против энтерококков. Карбапенемы являются наиболее эффективными препаратами для монотерапии, поскольку обладают очень широким спектром действия. Их следует использовать в качестве резерва при лечении тяжелой клинической формы эндометрита (в частности, после кесарева сечения), рассматривая как альтернативу комбинированной антибактериальной терапии. Для монотерапии тяжелых форм эндометрита можно использовать также цефалоспорины IV поколения (цефепим).

При ПЭ, кроме того, можно проводить комбинированную антибактериальную терапию. Наиболее рациональными комбинациями являются: гентамицин с клиндамицином или метронидазолом; метронидазол или линкомицин в сочетании с гентамицином или цефалоспорины II–III поколения; фторхинолоны (левофлоксацин, или офлоксацин, или цiproфлоксацин) в сочетании с клиндамицином, или линкомицином, или метронидазолом [1, 5, 10, 11].

Выбор той или иной комбинации препаратов определяется тяжестью течения эндометрита и спектром возбудителей. Отсутствие эффективности от начальной терапии ПЭ клиндамицином и гентамицином может быть связано с тем, что возбудителями процесса являются энтерококки или некоторые анаэробные грамотрицательные микроорганизмы. В первом случае к указанной комбинации целесообразно добавить амоксициллин, во втором – заменить клиндамицин на метронидазол.

При выделении из полости матки микоплазм или хламидий показано назначение препаратов тетрациклинового ряда (доксикалин), макролидов (азитромицин, джозамицин, рокситромицин).

Антибактериальную терапию следует проводить до исчезновения клинических признаков заболевания и нормализации лабораторных показателей. При адекватной антибиотикотерапии ПЭ примерно у 90% больных температура тела нормализуется в пределах от 48 до 72 ч. Длительность лечения определяется тяжестью клинического течения заболевания и продолжается до стойкого закрепления терапевтического эффекта.

Следует учитывать, что в последние годы возросла роль вирусов в развитии ПЭ. В определенных случаях обособленно включение в комплекс лечебных мероприятий противовирусных препаратов, а для профилактики кандидоза и дисбактериоза – противогрибковых препаратов. Кроме того, при ПЭ необходимо проводить инфузионную терапию, общий объем инфузии около 1 250 мл/сут, и применять низкомолекулярные гепарины в связи с активацией прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза.

В комплексное лечение эффективно включать иммуномодулирующие препараты, т. к. важную роль в патогенезе ГВЗ пуэрперия играет иммунная система, которая неизбежно вовлекается в ответ на патогенный агент. У пациенток с ГВЗ значительные изменения претерпевает состояние гуморального и клеточного иммунитета: угнетение Т-зависимых иммунных реакций, дисбаланс иммуноглобулинов, торможение активности фагоцитов. Кроме этого, при абдоминальном родоразрешении перенесенные операционный стресс и травма способствуют активации перекисного окисления липидов, образованию острофазных белков воспаления, изменению соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, в результате этого возникают нарушения гуморального и клеточного иммунитета. При истощении резервных возможностей иммунной системы возникает ее тотальная недостаточность, что во многом определяет течение и исход заболевания. В результате иммунных нарушений снижается эффективность этиотропной терапии [1, 6, 10, 11].

В последнее время имеются данные о целесообразности коррекции иммунологических расстройств при помощи иммуномодуляторов – лекарственных средств, восстанавливающих функции иммунной системы, что способствует более быстрому клиническому выздоровлению и улучшению прогноза. Важными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются доказанная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов.

Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в виде рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета, к ним относится препарат – иммуномодулятор с противовоспалительным действием.

Основной механизм действия препарата заключается в избирательном воздействии только на клеточное звено иммунной системы, а именно на функционально-метаболическую активность макрофагов. Галавит оказывает модулирующее действие на клеточный иммунитет, способствует нормализации относительного и абсолютного количества лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперов/Т-супрессоров, NK-клеток), стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует

выработку эндогенных интерферонов (IFN). Галавит также обладает противовоспалительным действием.

Препарат подавляет провоспалительную активность моноцитов и макрофагов, обратимо ингибируя избыточный синтез фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкина-1 (IL-1) и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, что способствует восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии.

В результате на фоне применения препарата Галавит быстро купируются симптомы интоксикации, снижается тяжесть, выраженность и длительность воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и восстановлению качества жизни.

В настоящее время проведены различные исследования, посвященные изучению влияния препарата Галавит на иммунный статус и течение послеоперационного периода, его эффективность в лечении ряда патологий [19–23]. Галавит доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирусной этиологии [19]. У пациентов с хирургической патологией был показан благоприятный клинический эффект Галавита на течение послеоперационного периода: имело место ускоренное очищение и заживление ран, уменьшение локальных гнойных осложнений и системных воспалительных реакций, сокращение периода лихорадки и интоксикации, быстрое купирование болевого синдрома и нормализация состояния [20]. Использование Галавита в комплексной терапии острых и хронических гнойных заболеваний органов малого таза у гинекологических больных также показало его высокую эффективность и отсутствие побочных эффектов [21, 22].

Галавит достоверно снижал повышенные, резистентные к комплексной противовоспалительной терапии уровни провоспалительных (IL-1, TNF- α , IFN- γ) цитокинов у таких пациенток. Вышеуказанные данные подтверждают патогенетическую целесообразность включения иммуномодулирующих препаратов в терапию воспалительных заболеваний органов малого таза [23].

Наиболее оптимально назначать Галавит одновременно с лекарственными средствами основной терапии, т. е. вместе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми и другими препаратами. При одновременном использовании Галавита с антибактериальными препаратами в терапии ПЭ отмечается более выраженное противомикробное и противовоспалительное действие: при этом антибактериальные препараты тормозят рост микроорганизмов или разрушают их клеточную стенку, а Галавит активизирует иммунную систему, которая более активно включается в борьбу с микроорганизмами. Также при приеме Галавита стабилизируется гуморальный иммунитет, сокращается длительность клинических симптомов и сроки лечения ПЭ.

Учитывая вышеизложенное, применение Галавита в терапии ПЭ можно считать патогенетически оправданным, т. к. препарат восстанавливает угнетенное клеточное звено иммунитета, а в комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, что существенно улучшает результаты лечения ГВЗ.

Таким образом, включение Галавита в комплексную терапию ГВЗ пуэрперии способствует снижению частоты развития осложнений и более раннему выздоровлению благодаря купированию избыточной воспалительной реакции, нормализации активности иммунной системы и повышению эффективности основной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. и соавт. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания. Учебное пособие (УМО №255/05.05-20 от 23.07.2014). М.: «Центр полиграфических услуг «Радуга», 2014, 98 с.
- Запорожец Э.Е., Шувалова М.П., Цымлякова Л.М. и соавт. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. М., 2013, 102 с.
- Баев О.Р., Васильченко О.Н., Мальбахова Е.Т. Антимикробная профилактика осложнений кесарева сечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2011; 10(4): 85–89.
- Clark SL, Belfort MA, Dildy GA et al. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.*, 2008, 199(1): 36.e1–36.e5.
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Мешалкина И.В. Послеродовая инфекция. Под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих. М., 2012, 480 с.
- Ahnfeldt-Mollerup P, Petersen LK, Kragstrup J. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012. 91(12): 1440–4.
- Conroy K, Koenig AF, Yu YH et al. Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev Obstet Gynecol.* 2012. 5(2): 69–77.
- Salim R, Braverman M, Berkovic I et al. Effect of interventions in reducing the rate of infection after cesarean delivery. *Am J Infect Control.* 2011. 39(10): e73–e78.
- Leth RA, Moller JK, Thomsen RW et al. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009. 88: 976–83.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и соавт. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей (библиотека врача-специалиста). М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. 784 с.
- Karsnitz D.B. Puerperal infections of the genital tract: a clinical review. *J Midwifery Womens Health.* 2013. 58(6): 632–42.
- Stiglich N, Alston M, van Swam S. Optimizing Treatment of Intra-amniotic Infection and Early-Onset Postpartum Endometritis: Advantages of Single-Agent Therapy. *Perm J.* 2011. 15(3): 26–30.
- American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric and medical complications. In: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2008: 175–204.
- Абрамченко В.В. Послеродовый эндометрит и субинволюция матки. СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2008. 240 с.
- Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit. Care Clin.* 2013. 29(3): 509–20.
- Горин В.С., Бирюкова Л.А., Чернякина О.Ф., Шин А.П. Профилактика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011, 10(1): 67–74.
- Анохова Л.И., Патеук А.В., Загородняя Э.Д. Прогностическое значение содержания белков острой фазы в развитии послеродового эндометрита. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012. 7: 13–14.
- Brown KR, Williams SF, Apuzzo JJ. Ertapenem compared to combination drug therapy for the treatment of postpartum endometritis after cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. 25(6): 743–46.
- Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *Русский медицинский журнал.* 2013. 1: 31–9.
- Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора Галавита: метаанализ исследований. *Consilium medicum. Хирургия.* 2012. 2: 25–31.
- Буянова С.Н., Щукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения Галавита у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2004. 6: 46–50.
- Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. *Рос. вестник акушера-гинеколога,* 2011, 3: 17–20.
- Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. *Вестник последипломного медицинского образования,* 2012, 1: 25–32.

В.Н. СЕРОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, Н.А. БУРАЛКИНА, д.м.н., М.Ю. БОРИСЕНКО, к.м.н., Ф.Ш. МАМЕДОВА
 Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУКОНАЗОЛА

В ЛЕЧЕНИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

В статье отражены основные проблемы диагностики и лечения пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВБК). Отмечено, что *Candida albicans* вызывает кандидоз в 75–80% случаев. Клиническими формами ВБК являются: кандидоносительство, острый ВБК, хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз (ХРВБК). Описаны основные диагностические подходы к лечению и предотвращению рецидивов заболевания. Авторы представили данные об эффективности антифугального препарата Дифлюкан в борьбе с ВБК.

Ключевые слова:

вульвовагинальный кандидоз

диагностика

лечение

Candida albicans

Дифлюкан

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вульвовагинальный кандидоз (ВБК) занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Данная патология характеризуется поражением слизистой вульвы и влагалища, вызываемая дрожжеподобными грибами рода *Candida* (С). В структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий частота встречаемости ВБК составляет от 30 до 45% [1, 2]. Количество случаев заболеваемости увеличивается у женщин после начала половой жизни, однако может встречаться у девочек-подростков [3] и у женщин в пери- и постменопаузе, хотя частота обнаружения кандид снижается на 7% с каждым годом [4, 5].

В 75–80% случаев возбудителем ВБК является *C. albicans* [6]. Вторым по частоте возбудителем заболевания является *C. glabrata*, ее выявление, как правило, характерно для резистентных случаев или хронического течения заболевания и отличается устойчивостью к лечению. Менее часто данную патологию вызывают *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [7, 8].

Грибы рода кандида – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, способны образовывать псевдомицелий. Стенка клетки кандиды содержит фосфолипазу, которая способствует проникновению гриба в эпителиальную клетку [9]. При гистологическом исследовании биопсированных кусочков слизистой обнаружено глубокое проникновение грибов и размножение их как в

поверхностных и промежуточных, так и в базальных клетках эпителиального слоя [10]. Однако следует отметить, что грибы рода *C. albicans* могут находиться во влагалище здоровых женщин (кандидоносительство) [11] и при определенных условиях под действием экзо- и/или эндогенных факторов становятся патогенными, вызывая заболевание. К факторам, приводящим к развитию ВБК, относятся: *механические* (первый половой контакт, длительное ношение ВМС, травматическое повреждение слизистой влагалища); *физиологические* (беременность, менструация); *эндокринные* (сахарный диабет, гипотиреоз); *ятрогенные* (лучевая терапия, антибиотики, оральные контрацептивы, цитостатики); а также состояния, связанные с иммунодефицитом, и экстрагенитальные заболевания (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гиповитаминоз, аллергические заболевания) [12].

В 75–80% случаев возбудителем ВБК является *C. albicans*. Вторым по частоте возбудителем заболевания является *C. glabrata*, ее выявление, как правило, характерно для резистентных случаев или хронического течения заболевания и отличается устойчивостью к лечению

Механизмами возникновения кандидозной инфекции на фоне перечисленных факторов являются:

1. Подавление роста лактобацилл, которые являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (ухудшают прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение).
2. Увеличение pH влагалищного содержимого (максимальная активность адгезии грибов наблюдается при pH вагинального отделяемого от 6,2 до 7,0, минимальная – при pH ниже 2,6 и выше 8,0).
3. Дистрофия влагалищного эпителия (на фоне сахарного диабета) [12].

4. Усиление патогенных и антигенных свойств *Candida* на фоне приема иммуносупрессивных препаратов.

Формирование кандидозной инфекции возникает после адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки, где происходит их колонизация, далее инвазия в эпителий с преодолением эпителиального барьера слизистой, затем грибы попадают в соединительную ткань собственной пластинки с преодолением тканевых и клеточных защитных механизмов. Следующим этапом возбудитель проникает в сосуды, где происходит гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Чаще инфекционный процесс при ВБК затрагивает только поверхностные слои эпителия влагалища.

Формирование кандидозной инфекции возникает после адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки, где происходит их колонизация, далее инвазия в эпителий с преодолением эпителиального барьера слизистой, затем грибы попадают в соединительную ткань собственной пластинки с преодолением тканевых и клеточных защитных механизмов

Основные клинические проявления данного заболевания (выделения из половых путей, зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов, болезненные ощущения при половом акте) и высокая частота рецидивов (от 5 до 15%) снижают качество жизни таких пациенток. Кроме того, ВБК приводит к увеличению осложнений во время беременности, таких как самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, угроза прерывания, хориоамнионит, врожденный кожный кандидоз. Указанными фактами подтверждается актуальность описываемой проблемы и необходимость подбора эффективной терапии, направленной на улучшение качества жизни пациенток и снижение частоты рецидивов [13].

Выделяют 3 клинические формы ВБК:

Кандидоносительство – случайное обнаружение *Candida* при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища в количестве менее 10^4 КОЕ/мл и отсутствие симптомов заболевания.

Острая форма ВБК – наличие выраженной клинической картины (зуд, жжение вульвы и влагалища, гиперемия, отек наружных половых органов, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей), а также обнаружение в отделяемом из влагалища дрожжеподобных грибов рода *Candida* в высоком титре ($>10^4$ КОЕ/мл). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес.

Рецидивирующий (хронический) ВБК (РВБК) – рецидивирующий процесс (в течение 1 года регистрируют 4 и более клинически выраженных эпизода данного заболевания). На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут обнаруживаться очаги лихенизации и атрофичности тканей.

Одним из наиболее доступных и простых методов диагностики ВБК является микроскопическое исследование. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Грамму. При наличии в исследуемом материале кандид в нативных препаратах обнаруживают круглые или овальные дрожжевые клетки и псевдомицелий. Также микроскопия позволяет определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале. Культуральное исследование особо важно при наличии РВБК. Оно позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к противогрибковым препаратам, сопутствующую бактериальную флору [6].

ЛЕЧЕНИЕ

Препаратом выбора для лечения ВБК является флуконазол, учитывая, что доминирующим возбудителем данной патологии является *C. albicans*. В последнее время очень хорошо зарекомендовал себя препарат триазолового ряда Дифлюкан, действующим веществом которого является флуконазол. Флуконазол был изначально синтезирован в лабораториях компании Pfizer, таким образом, средство от ВБК Дифлюкан является оригинальным препаратом.

В основе механизма действия флуконазола лежит угнетение 14 α -деметилазы P450 фермента грибковой цитохромы. В результате этого нарушается синтез эргостерола и повышается проницаемость клеточной мембраны гриба

По данным многочисленных исследований, при неосложненном течении ВБК флуконазол в 80–90% случаев оказывает положительный эффект после приема одной капсулы 150 мг [14, 15]. При осложненном рецидивирующем течении ВБК рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения: флуконазол принимают внутрь 150 мг трижды с интервалом в 72 ч (1, 4, 7-й день), затем продолжить курс терапии с целью профилактики рецидивов ВБК: 150 мг внутрь 1 р/нед – до 6 мес. [15].

Флуконазол имеет широкий спектр действия. Наиболее чувствительны к флуконазолу среди *Candida* – это *albicans*, *tropicalis* и *parapsilosis*. В основе механизма действия флуконазола лежит угнетение 14 α -деметилазы P450 фермента грибковой цитохромы. В результате этого нарушается синтез эргостерола и повышается проницаемость клеточной мембраны гриба. В отличие от кетоконазола флуконазол действует исключительно на клетку гриба, не подавляет синтез тестостерона и кортизола и, следовательно, не вызывает эндокринных нарушений. Некоторые non-*albicans*-штаммы слабо чувствительны к флуконазолу. *C. glabrata* в 20–75% случаев является флуконазол-резистентной [16]. Также фак-

тически все штаммы *C. krusei* полностью резистентны к флуконазолу [17]. Поэтому в случае рецидивирующего течения ВВК или в случае рефрактерности к антимикотической терапии следует провести обследование на

В случае рецидивирующего течения ВВК или в случае рефрактерности к антимикотической терапии следует провести обследование на идентификацию конкретного вида *Candida* и определение его чувствительности к антифугальным препаратам для выбора тактики лечения

идентификацию конкретного вида *Candida* и определение его чувствительности к антифугальным препаратам для выбора тактики лечения. *C. glabrata* и некоторые другие non-albicans-штаммы, по данным разных авто-

ров, чувствительны к нистатину и другим полиеновым антибиотикам [18], а также к флуцитозину [19, 20] и каспофунгину [21, 22].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, ВВК является распространенным заболеванием, ухудшающим качество жизни пациенток и нередко приводящим к осложнениям во время беременности. Учитывая, что в 80–90% случаев возбудителем ВВК является *C. albicans*, а также высокую чувствительность данного штамма к флуконазолу (Дифлюкан) и исчезновение клинических проявлений кандидоза (творожистые выделения, зуд, жжение) уже после приема одной капсулы 150 мг в большинстве случаев, препарат флуконазол (Дифлюкан) можно рекомендовать как препарат первого выбора при данной патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis*, 2000, 27: 230-235.
2. Ogouyemi-Hounto A, Adiso S, Djamal J, Sanni R, Amangbegnon R, Biokou-Bankole B, Kinde Gazard D, Massougoudji A. Place of vulvovaginal candidiasis in the lower genital tract infections and associated risk factors among women in Benin. *J Mycol Med.*, 2014 Jun, 24(2): 100-5.
3. Uvarova EV. Vulvovaginal candidiasis in girls (guidelines for a practitioner). *Antibiot Khimioter.*, 2007, 52(4-5): 49-55. [Article in Russian]
4. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of bacterial vaginosis and Candida among postmenopausal women in the United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 2014, Nov, 69 Suppl 2: S205-14.
5. Hamad M, Kazandji N, Awadallah S, Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses.*, 2014 Mar, 57(3): 184-90.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под редакцией акад. В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. с. 1029.
7. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am.*, 2008, 22: 637-52.
8. Baykushev R, Ouzounova-Raykova V, Stoykova V, Mitov I. Reliable microbiological diagnosis of vulvovaginal candidiasis. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2014, 53(4): 17-20.
9. Bassyouni RH, Wegdan AA, Abdelmoneim A, Said W, AboElnaga F. Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Microbiol Biotechnol.*, 2015, Oct 28, 25(10): 1734-41.
10. Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BIOG*, 2015, May, 122(6): 785-94.
11. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.*, 2004, 104: 926-30.
12. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.*, 2015, Dec, 21: 1-23.
13. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.*, 2015 Jun, 17(6): 462.
14. Kimberly A. Workowski et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*, 2010, 59(RR12): 1-110.
15. Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *International Journal of STD & AIDS*, 2011, 22: 421-429.
16. Glöckner A, Cornely OA. Candida glabrata – unique features and challenges in the clinical management of invasive infections. *Mycoses.*, 2015, Aug, 58(8): 445-50.
17. Li H, Zhang C, Chen Z, Shi W, Sun S. A promising approach of overcoming the intrinsic resistance of Candida krusei to fluconazole (FLC) – combining tacrolimus with FLC. *FEMS Yeast Res.*, 2014, Aug, 14(5): 808-11.
18. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*, 2015, Feb, 179(1-2): 95-101.
19. White DJ, Habib AR, Vanthuyne A, Langford S, Symonds M. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal Candida glabrata infections. *Sex Transm Infect.*, 2001 Jun, 77(3): 212-3.
20. Szweida P, Gucwa K, Romanowska E, Dzierzanowska-Fangrat K, Naumiuk Ł, Brillowska-Dabrowska A, Wojciechowska-Kosko I, Milewski S. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of Candida glabrata in Poland. *J Med Microbiol.*, 2015. Jun, 64(6): 610-9.
21. Deorukhar SC, Saini S. Echinocandin susceptibility profile of fluconazole resistant Candida species isolated from blood stream infections. *Infect Disord Drug Targets*, 2015, Dec 9.
22. Shekari Ebrahim Abad H, Zaini F, Kordbacheh P, Mahmoudi M, Safara M, Mortezaee V. In Vitro Activity of Caspofungin Against Fluconazole-Resistant Candida Species Isolated From Clinical Samples in Iran. *Jundishapur J Microbiol.*, 2015, Jun 27, 8(6).

ОБЛЕГЧАЕТ СИМПТОМЫ

ПРОДУКТЫ VAGISIL® ЯВЛЯЮТСЯ КОСМЕТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ



WROUAGAD 15 138

ЛЕЧИТ МОЛОЧНИЦУ



Pfizer

Предсказуемое решение непредсказуемой проблемы

ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел. +7(495) 287 50 00, факс +7 (495) 287 53 00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА

Е.В. БРЮХИНА¹, д.м.н., профессор, Е.Н. УСОЛЬЦЕВА¹, к.м.н., Д.И. БУРЧАКОВ²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

² Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

ОПЫТ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И КАЧЕСТВА СНА

С ПОМОЩЬЮ МЕЛАТОНИНА

Мелатонин – один из самых недооцененных агентов эндокринной системы. Незаслуженно оставаясь в тени клинической науки, он приспособливает организм к системным переменам внешней и внутренней среды. Для периодов пери- и постменопаузы характерен высокий уровень стресса и снижение качества жизни. В последние годы крепнет предположение о том, что мелатонин, как гормон-адаптоген, поддерживает женский организм и в этот особенно уязвимый период. Мы оценили состояние секреции мелатонина у женщин с климактерическим синдромом (КС), а также влияние терапии мелатонином на климактерические симптомы и качество сна. В исследовании участвовала 31 женщина (средний возраст $53,5 \pm 4,1$ года) с КС легкой степени (средний возраст менопаузы 52 ± 3 года). Секреция мелатонина определялась по концентрации его метаболита (6-сульфатоксимелатонина) в моче методом иммуноферментного анализа. Все пациентки 3 мес. получали мелатонин по 3 мг/сут внутрь перед сном. Клинически результаты лечения оценивались с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) и Питсбургской шкалы качества сна (PSQI). Мы обнаружили исходно крайне низкие уровни 6-сульфатоксимелатонина в вечерних порциях мочи: $1,88$ нг/мл (от $1,08$ до $5,34$); ночью и ранним утром они умеренно повышались (до $6,36$ нг/мл [от $2,34$ до $16,04$] и $25,71$ нг/мл [от $15,51$ до $32,03$] соответственно). Через 1 мес. лечения ММИ у испытуемых снизился с $24,9 \pm 8,1$ балла до $16,6 \pm 8,8$ ($p = 0,013$) и далее до $13,2 \pm 6,3$ балла спустя 3 мес. ($p = 0,001$). В структуре ММИ значимо снизились нейровегетативные симптомы. Медиана PSQI снизилась с 9 до 2 баллов ($p = 0,027$). Наши данные свидетельствуют о том, что мелатонин способен купировать КС легкой степени и сопряженные нарушения сна.

Ключевые слова:

мелатонин

6-сульфатоксимелатонин

постменопауза

климактерический синдром

сон

Во время менопаузы происходит сложная гормональная перестройка, организм может утратить адаптивные биоритмы и впасть в климактерический синдром (КС) [1, 2]. Для поддержания адаптации важен эпифизарный гормон – мелатонин. Обычно он секретируется с 21 ч и почти исчезает из кровотока к 7–9 ч утра. Днем плазменная концентрация мелатонина остается низкой (10 – 20 пг/мл), но в ночное время заметно растет (80 – 120 пг/мл), достигая максимума между полночью и 3–5 ч утра. Этот ритм также можно оценивать по концентрации метаболитов в моче – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) (80 – 90%) и 6-гидроксиглюкуронида (10 – 20%) [3, 4].

В деятельности эпифиза выделяют 3 периода. Первый приходится на детский возраст, и секреция мелатонина в нем максимальна. Второй наступает в 11–14 лет: уровень мелатонина снижается, что запускает гормональные механизмы полового созревания. В возрасте от 45 до 60 лет вместе с менопаузой приходит третий период, где выработка мелатонина резко падает. По мере старения снижается не только базальный уровень мелатонина, но и секреторные пики [5].

Мелатонин обладает важными эффектами: он регулирует ритмы сна и бодрствования; управляет адаптацией при смене часовых поясов; повышая уровень γ -аминомасляной кислоты и серотонина в центральной нервной системе, он действует как естественный антидепрессант. Наконец, его мощное антиоксидантное свойство усиливает защиту от злокачественных образований [6]. Есть основания считать, что мелатонин замедляет старение, восстанавливая циркадианные ритмы, контролируя апоптоз, пролиферацию тканей и иммунные функции [7]. Под действием мелатонина снижается выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологическую пролиферацию в женской половой системе [8].

Исследования все чаще называют мелатонин адапто-
геном – веществом, тонко настраивающим разнообра-
зные физиологические процессы, чтобы приспособить
организм к внешней или внутренней угрозе. Так, по неко-
торым сведениям, мелатонин улучшает функцию щито-
видной железы [9]; позитивно влияет на жировой и угле-
водный обмен, замедляя атерогенез [10]. Он также регу-
лирует артериальное давление, снижая выбросы адрено-
кортикотропного гормона, норадреналина, вазопрессина
и ренина [11, 12]. Есть данные о повышении плотности
костной ткани под действием мелатонина, что важно в
связи с высоким риском остеопороза в постменопаузе
[13]. Немаловажную роль играет и антиканцерогенное
действие [14]. Опираясь на эти наблюдения, некоторые
исследователи предлагают использовать мелатонин в
лечении климактерических расстройств еще до начала
менопаузальной гормональной терапии (МГТ) как пер-
вую ступень [1]. Такой клинический подход в России
недостаточно изучен и интересен с практической точки
зрения, что и определило идею нашего пилотного иссле-
дования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании собственного опыта изучить влияние
мелатонина на купирование симптомов КС легкой степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы использовали следующие критерии включения:
период постменопаузы (более 1 календарного года от
даты последней менструации); возраст от 45 до 65 лет.
Критерии не включения: возраст пациенток более 65 лет;
прием МГТ. Все пациентки дали письменное информиро-
ванное согласие на участие в проекте. На базе женских
консультаций ГКБ №1 и ГКБ №5 г. Челябинска мы обследо-
вали 31 женщину в постменопаузе, средний возраст
составил $53,5 \pm 4,1$ года. У большинства женщин есте-
ственная менопауза наступила в 52 ± 3 года. Хирургичес-
кая менопауза состоялась у 6 (19,4%) пациенток. В обследо-
ванной группе менархе отмечено с возраста $13,1 \pm 1,5$
года, при этом нарушения менструального цикла в анам-
незе выявлены у 18 (58,1%) пациенток (дисменорея,
гиперполименорея). В среднем у каждой женщины было
4 беременности (от 1 до 5), которые закончились 2 рода-
ми (от 1 до 2).

В начале исследования пациентки заполняли клини-
ческую карту для сбора медико-социальных данных.
Далее, методом иммуноферментного анализа мы опреде-
ляли в моче метаболит мелатонина – 6-COMT (ИФА-
Ридер SUNRISE, США; реактив BÜHLMANN 6-sulfatoxy-
melatonin ELISA, Швейцария). Среднюю порцию мочи
собирали трижды – перед сном в 23:00, ночью с 02:00 до
03:00 и утром в 06:00. Тяжесть КС определялась с помо-
щью модифицированного менопаузального индекса
Куппермана (ММИ). Дополнительно пациентки оценива-
ли выраженность приливов и потливости по визуально-
аналоговой шкале (ВАШ), где 10 баллов – максимально

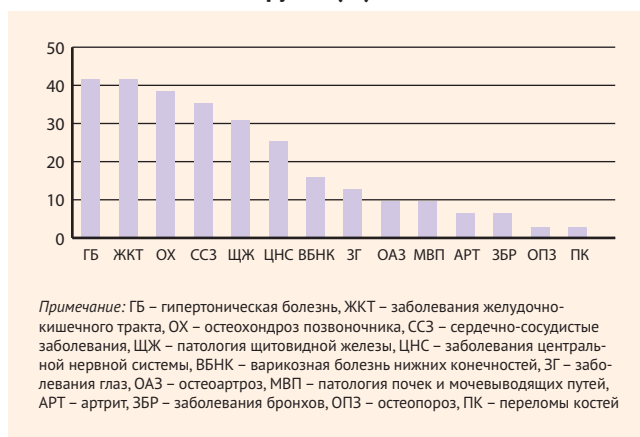
выраженные симптомы, а 0 – их полное отсутствие.
Качество сна оценивалось по Питсбургской шкале каче-
ства сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) в валидиро-
ванном русском переводе. Его глобальное значение
варьирует от 0 до 21, значение ≥ 5 расценивается как
показатель плохого сна. Статистическая обработка выпол-
нена в приложении Statistica 6.0; при нормальном рас-
пределении средние величины описаны в виде среднего
и стандартного отклонения, при отличном от нормально-
го – с помощью медианы и интерквартильного размаха
от 25 до 75 перцентилей. Нулевая гипотеза тестировалась
с помощью t-критерия Стьюдента для связанных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследованной группе мы выявили миому тела
матки у 18 пациенток (58,1%), доброкачественные забо-
левания молочных желез и воспалительные заболевания
органов малого таза у 15 пациенток (48,4%). Патология
шейки матки выявлена у 13 (41,9%), аденомиоз, гипер-
плазия эндометрия и кисты яичников в анамнезе – у 6
(19,4%), опухоли яичников – у 4 (12,9%) пациенток.

Среди соматических заболеваний на первом месте по
распространенности находились гипертоническая болезнь
и заболевания желудочно-кишечного тракта, на втором –
другие сердечно-сосудистые заболевания (аритмия, ише-
мическая болезнь сердца и др.), остеохондроз позвоноч-
ника и патология щитовидной железы (рис. 1). Реже встре-
чались заболевания центральной нервной системы, вари-
козная болезнь нижних конечностей и заболевания глаз.

**Рисунок 1. Распространенность соматических заболева-
ний в исследованной группе (%)**



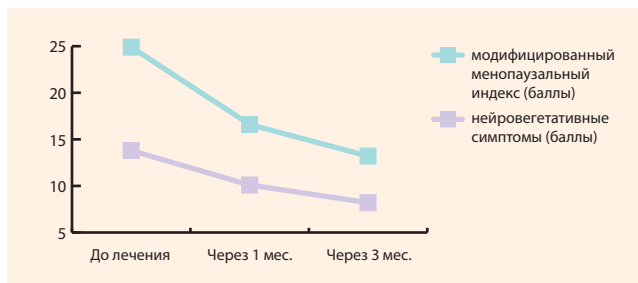
ММИ составил $24,9 \pm 8,1$ балла, что соответствует КС
легкой степени. Преобладали обменно-эндокринные и
психозомоциональные симптомы ($21,1 \pm 7,6$), нейровегетативные были менее выражены ($13,8 \pm 5,0$ балла). С помо-
щью ВАШ были выявлены приливы умеренной субъек-
тивной тяжести – $6,5 \pm 2,7$ балла. В меньшей степени
беспокоила пациенток потливость – $5,9 \pm 3,8$ балла.
Концентрация 6-COMT в вечерней порции мочи оказалась
низкой: 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34), ночью – 6,36 нг/мл

(от 2,34 до 16,04). Ранним утром отмечалось повышение до 25,71 нг/мл (от 15,51 до 32,03). Секретция фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов соответствовала постменопаузе: $70,13 \pm 40,46$ и $35,40 \pm 14,23$ мМЕ/мл соответственно. Эстрадиол сыворотки крови был невысоким – $49,75 \pm 17,04$ пмоль/л. Медиана глобального значения PSQI составила 9 баллов.

На российском рынке доступны препараты мелатонина в различных дозах и с разным режимом высвобождения. Мы использовали мелатонин в дозе 3 мг/сут без модификации высвобождения за 30–40 мин до сна. На фоне лечения ММИ снизился через 1 мес. терапии с $24,9 \pm 8,1$ балла до $16,6 \pm 8,8$ ($p = 0,013$) и далее до $13,2 \pm 6,3$ балла через 3 мес. лечения ($p = 0,001$) (рис. 2). При этом в структуре ММИ через 1 мес. снизились нейровегетативные показатели – с $13,8 \pm 5,0$ балла до $10,1 \pm 5,5$ ($p = 0,002$), а через 3 мес. – до $8,2 \pm 4,0$ балла ($p < 0,001$). Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы имели тенденцию к уменьшению в течение всего периода наблюдения ($11,1 \pm 6,4$, $6,5 \pm 3,9$ и $5,2 \pm 3,3$ балла соответственно). Медиана глобального значения PSQI через три месяца лечения снизилась с 9 до 2 баллов ($p = 0,027$).

Отечественными учеными установлено, что уровень 6-COMT в суточной моче составляет $35,09 \pm 3,5$ нг/мл, $44,01 \pm 7,92$ нг/мл и $45,91 \pm 12,42$ нг/мл у пациенток с КС тяжелой, средней и легкой выраженности соответственно [10]. В 2004 г. группа исследователей из Тель-Авива обнаружила, что пациенты с нарушениями сна и низким уровнем секреции 6-COMT лучше реагируют на терапию мелатонином, чем пациенты с более высоким уровнем секреции [15]. Наш опыт показывает, что у женщин с низким уровнем 6-COMT в суточной моче на фоне терапии мелатонином в дозировке 3 мг улучшается качество сна и снижается выраженность климактерических симптомов. При этом основное ограничение нашего исследования заключается в отсутствии контрольной группы. В связи с этим предлагаемые выводы носят предварительный характер.

Рисунок 2. Динамика ММИ при терапии мелатонином (пояснения в тексте)



Лечение мелатонином, по нашим наблюдениям, значительно снизило ММИ и повысило качество сна у пациенток. По современным представлениям, нарушения сна являются одним из компонентов нейровегетативных расстройств. Вероятно, в пери- и постменопаузе преобладают нарушения сна, вторичные по отношению к дисгормональному фону и связанные со старением репродуктивной системы. Их необходимо дифференцировать с первичными нарушениями сна и вторичными нарушениями другого генеза, например лекарственной инсомнией. В настоящее время препараты мелатонина не имеют среди зарегистрированных показаний лечение КС как такового. Тем не менее, поскольку нарушения сна являются одной из самых частых жалоб женщин этой возрастной группы, мелатонин можно применять для коррекции нарушений сна, ожидая также ослабление других климактерических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

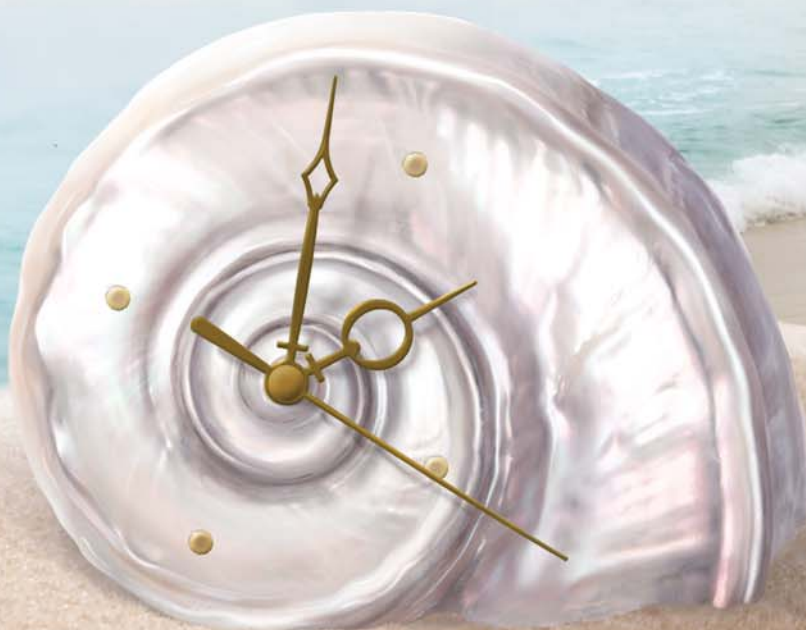
Терапия мелатонином в дозировке 3 мг позволяет купировать симптомы климактерического синдрома легкой степени и улучшает качество сна в постменопаузе.



ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Издательство «Система», 2008: 44 с.
- Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. 848 с.
- Karasek M, Winczyk K. Melatonin in human. *Journal of physiology and pharmacology*, 2006, 57(5): P. 19-39.
- Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гарипова Г.Х. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез и возможности его применения в лечении симптомов патологического климакса. *Успехи геронтологии*, 2007, 20(4): 68-74.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования. *Успехи современной биологии*, 1993, 113(6): 752-762.
- Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Влияние измененного фотопериодизма северного региона на биологические ритмы человека в норме и патологии. Руководство по хронобиологии и хрономедицине. М., 2012: 119-136.
- Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 2. 434 с.
- Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике. СПб.: Изд-во «Система», 2007. 40 с.
- Bondarenko LA, Sotnik NN, Gevorgyan AR. Role of melatonin in the mechanisms underlying neuroendocrine control of the hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis. *Neurophysiology*, 2008, 40(5-6): 393-403.
- Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(10): 17920-17937.
- Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Journal of Pineal Research*, 2011, 50 (3): 261-266.
- Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, 63(1): 35-40.
- Maria, S., Witt-Enderby, P.A. Melatonin effects on bone: Potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *Journal of Pineal Research*, 2014, 56(2): 115-125.
- Mancheva TA, Demidov DV, Plotnikova NA, Kharitonova TV, Pashkevich IV, Anisimov VN. Melatonin and metformin inhibit skin carcinogenesis and lipid peroxidation induced by Benz(a)pyrene in female mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, 151(3): 363-365.
- Damien L, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in Insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *The American Journal of Medicine*, 2004, 116(2): 91-95.

МЕЛАКСЕН 24



На правах рекламы

Помогает настроить «женские часы»*

- ✓ * Способствует адаптации женского организма при изменении биологических ритмов^{1,2}
- ✓ Помогает настроить женские биоритмы
- ✓ Способствует нормализации сна, улучшает самочувствие после пробуждения
- ✓ Не вызывает привыкания и зависимости



1 таблетка перед сном
3 месяца



UNIPHARM

¹ И.В.Кузнецова, Д.И.Бурчаков. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. Гинекология 17 (05) 2015.

² С.А.Леваков, Е.И.Боровкова. Возможности применения мелатонина для улучшения качества жизни пациенток с предменструальным и климактерическим синдромом. CONSILIUM MEDICUM 17(6) 2015.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ГОРМОНОПОДОБНЫХ ЭФФЕКТОВ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Дефицит эстрогенов – основная причина возникновения климактерических симптомов различной степени интенсивности. Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии. Улучшение энергетического обеспечения клетки, повышение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) изменяет чувствительность рецепторов и может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза. Витамин А и витамин D оказывают влияние на транскрипцию генов, что приводит к изменению синтеза белков, реализующих различные биологические эффекты. У подавляющего большинства обследованных женщин (70–80%) на территории РФ имеют место полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности. Дополнительное поступление в организм микронутриентов оказывает благоприятное влияние на защитные системы организма, стимулируя реакции неспецифической резистентности, что лежит в основе профилактики возникновения различных заболеваний в период угасания репродуктивной функции.

Ключевые слова:

климактерический период
микронутриенты
гормоноподобные эффекты
стероидные рецепторы
регуляция

Климакс, климактерический период, постменопауза – это термины, обозначающие период в жизни женщины после прекращения репродуктивной и менструальной функции. Климакс в среднем продолжается 8–10 лет, в течение которых организм женщины в той или иной мере приспосабливается к дефициту женских половых гормонов.

Основной причиной возникновения климактерических симптомов, которые характеризуются нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными расстройствами различной степени интенсивности и продолжительности является дефицит эстрогенов, поскольку они принимают участие в регуляции работы всех органов и систем женского организма. Не менее важная роль в патогенезе принадлежит рассогласованию деятельности гипоталамических структур головного мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций с эмоционально-поведенческими.

Клиника многообразна и проявляется в нервно-психических, вегетососудистых и обменных нарушениях:

- нервно-психические проявления: раздражительность, депрессия, плаксивость, агрессивность, бессонница, головная боль, головокружение, тошнота и рвота, зуд, познабливание;
- вегетососудистые проявления: потливость, боли в сердце, тахикардия (могут быть пароксизмальными), лабильность артериального давления;
- эндокринно-обменные нарушения: снижение диуреза, жажда, отеки, болезненное нагрубание молочных желез, метеоризм и т. д.

Основной причиной возникновения климактерических симптомов, которые характеризуются нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными расстройствами различной степени интенсивности и продолжительности является дефицит эстрогенов, поскольку они принимают участие в регуляции работы всех органов и систем женского организма

Существует достаточно четкая связь между выраженным снижением уровня половых гормонов и развитием в постменопаузе остеопороза (снижение плотности костной ткани, что приводит к болям в костях, повышает риск переломов и т. д.), болезни Альцгеймера (тяжелое расстройство мозга, сопровождающееся потерей памяти). Также повышается риск развития сердечно-сосудистых (ССЗ) (ишемическая болезнь сердца,

атеросклероз, артериальная гипертензия) и онкологических заболеваний.

Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии. Роль витаминов заключается в повышении интенсивности физиологических процессов (биокатализаторы) и осуществляется при участии большинства из них (аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота и др.) в процессах окисления, что способствует поддержанию обмена веществ на должном уровне, обеспечивая тем самым полноценную функцию нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма женщины в периоде климактерия и менопаузы. Эндокринные железы очень чувствительны к недостатку витаминов. Между витаминами и гормонами существует известная взаимосвязь: с одной стороны, витамины принимают участие в образовании гормонов и изменении чувствительности рецепторов к ним, а с другой стороны, действие витаминов на организм изменяется при состояниях эндокринной недостаточности (климактерий, гипертиреоз и др.).

Связывание рецептора со стероидным гормоном и его активация находятся под контролем процессов фосфорилирования. Повышение уровня фосфорилирования рецептора прогестерона за счет активации протеинкиназ или угнетения фосфатаз значительно повышает его трансактивационную функцию [1].

Фосфорилирование рецепторов представляет собой многоступенчатый процесс и участвует во всех стадиях рецепторного цикла. Фосфорилирование необходимо для формирования гормон-связывающей формы рецептора. Более того, ряд данных свидетельствует о том, что в некоторых случаях фосфорилирование рецептора может воспроизводить действие гормона [2].

В рецепторе эстрогенов фосфорилируются остатки тирозина, расположенные на С-конце [3], а в рецепторе прогестерона – сериновые остатки на N-конце [4].

Наличие множественных мест фосфорилирования предполагает, что в физиологических условиях фосфорилирование рецептора гормона осуществляется несколькими протеинкиназами.

Исследования показали, что повышение в клетке содержания цАМФ стимулирует фосфорилирование эстрогенного рецептора и вызванную им активацию транскрипции [5], тогда как ингибиторы протеинкиназ полностью ее подавляют. Эти данные позволяют считать, что цАМФ может вызывать фосфорилирование рецептора и соответствующие изменения его биологической активности. Таким образом, повышение энергетического обеспечения клетки (основная функция витаминов группы В) может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза.

Транскрипция гена рецептора прогестерона контролируется двумя функционально различными промоторами, один из которых регулирует синтез изоформы А, а другой – изоформы В. Есть данные о том, что эти промоторы по-разному регулируются эстрогенами и цАМФ [6].

Кроме того, показано, что цАМФ стимулирует трансактивационную функцию рецептора прогестерона через другой механизм, нежели прогестины, а фосфорилирование может дифференцированно регулировать функцию трансактивации форм А- и В-рецептора прогестерона, что может определять избирательность активации генов-мишеней прогестинами в условиях *in vivo* [1].

Таким образом, учитывая существенную роль фосфорилирования в регуляции функции рецептора, водорастворимые витамины, влияющие на внутриклеточные уровни цАМФ, могут рассматриваться как важный фактор контроля активности рецепторного аппарата и повышения чувствительности к стероидным гормонам.

Применение витаминно-минеральных комплексов является частью медикаментозной негормональной терапии и представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии

Широкомасштабные эпидемиологические исследования, выполненные Институтом питания РАМН, позволили выявить такие важные нарушения в пищевом статусе населения России, как избыточное потребление животных жиров; дефицит большинства витаминов (в т. ч. витаминов антиоксидантного ряда – С, Е, А и β-каротина), минеральных веществ (кальция, железа), микроэлементов (йода, фтора, селена, цинка), растительных и (иногда) животных белков, полиненасыщенных жирных кислот; выраженный дефицит пищевых волокон. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. Как ни парадоксально, но практически не обнаруживается женщин, обеспеченных всеми витаминами. У подавляющего большинства обследованных (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

Существующая дефицитная структура питания оказывает неблагоприятное влияние прежде всего на защитные системы организма, подавляя реакции неспецифической резистентности организма, создавая и обуславливая формирование факторов риска любых заболеваний [7].

Одним из основных компонентов, дополнительное поступление которого в организм в период пременопаузы и менопаузы играет важную роль, является витамин А. Витамин А в организме человека может существовать в форме спирта (ретинол), альдегида (ретиаль) и кислоты (ретиновая кислота (РК)). Также известны эфиры этих соединений и их пространственные изомеры.

Изомеры РК обладают гормоноподобным действием и влияют на экспрессию генов, тем самым участвуя в регуляции различных физиологических процессов. Транс-ретиаль и 9-цис-ретиаль транспортируются в ядро

клетки и взаимодействуют с цитоплазматическими белками, связывающими РК (CRABPs). Внутри ядра РК связывается со специфическими рецепторными белками. Специфически транс-РК связывается с рецепторами РК (RARs), а 9-цис-РК связывается с рецепторами ретиноидов X (RXRs). RARs и RXRs образуют RAR-/RXR-гетеродимеры, которые связываются с регуляторными участками хромосомы – элементами, подверженными влиянию РК (RAREs). Связывание транс-РК и 9-цис-РК с RAR и RXR соответственно обеспечивает комплексное регулирование скорости транскрипции гена, влияя тем самым на синтез определенных белков, реализующих различные биологические эффекты. RXRs могут также образовывать гетеродимеры с гормонами щитовидной железы или рецепторами витамина D (VDRs). Таким образом, витамин А, как и витамин D, может оказывать влияние на транскрипцию генов. Через стимуляцию и ингибирование транскрипции определенных генов РК играет важную роль в клеточной дифференцировке, специализации клеток для высокоспецифической физиологической роли. Известно, что многие физиологические эффекты, связанные с витамином А, являются результатом его роли в клеточной дифференцировке [8].

Обеспечение уровня кальция в сыворотке крови в пределах узкого диапазона является жизненно важным для нормального функционирования нервной системы, а также для поддержания плотности костной ткани, особенно в период пре- и постменопаузы

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что ретинол и его метаболиты способны уменьшить рост раковых клеток молочной железы, однако обсервационные исследования потребления пищевого ретинола не обнаружили данного эффекта у людей [9].

Большинству эпидемиологических исследований не удалось найти достоверных связей между потреблением ретинола и риском рака молочной железы у женщин, хотя одно крупное проспективное исследование показало, что общее потребление витамина А было обратно пропорционально связано с риском рака молочной железы у женщин в перименопаузе с семейной историей рака молочной железы [10].

Считается, что ретиноиды влияют на транскрипцию факторов роста кожи и их рецепторов [11]. Ретиноиды широко используются в качестве средств для профилактики и лечения заболеваний кожи. Дополнительный прием ретиноидов способствует предотвращению сухости слизистых (в т. ч. слизистой влагалища), быстрому восстановлению и регенерации эпителиальных тканей, а также предотвращению образования пигментных пятен, особенно заметных в пожилом возрасте.

С возрастом развивается снижение абсорбции жиров в результате различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, хирургических вмешательств, приема лекарственных средств, что вызывает снижение биодоступно-

сти поступающего в организм витамина D. Кроме того, ожирение, которое является достаточно частым спутником менопаузы, приводит к секвестрации витамина D₃ в жировой ткани. Процесс старения связан со снижением содержания 7-дегидрохолестерола в коже. К 70-летнему возрасту происходит снижение синтеза витамина D₃ приблизительно на 75%. Все эти факторы обуславливают необходимость дополнительного приема витамина D в этом возрастном периоде.

Витамин D осуществляет большую часть своих функций посредством ядерного фактора транскрипции, известного как рецептор витамина D (VDR) [12]. При входе в ядро клетки 1,25-дигидроксивитамин D связывается с VDR, что приводит к взаимодействию последнего с рецептором X РК (RXR). В присутствии 1,25-дигидроксивитамина D VDR/RXR комплекс связывается с малыми последовательностями дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), известными как витамин D-зависимые элементы (VDREs), что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов. VDR широко представлены в организме и обнаружены по меньшей мере в 35 органах и тканях, причем не только в таких классических органах-мишенях, как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, поджелудочной, паращитовидной и предстательной железах, коже и других органах. Известно более 50 генов в тканях организма, регулирующих 1,25-дигидроксивитамин D [13].

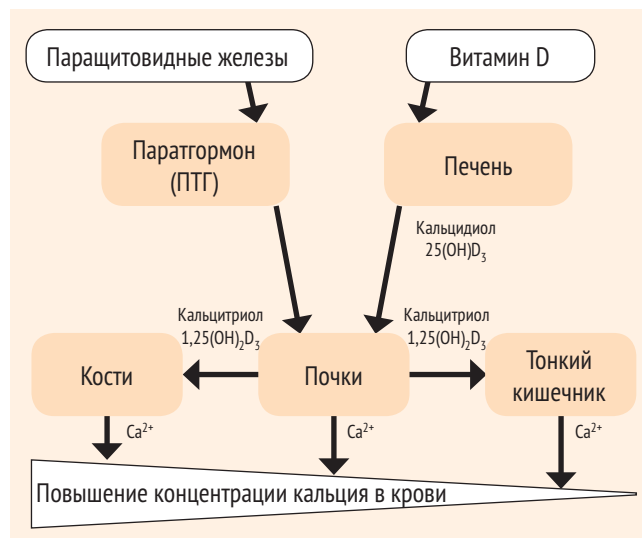
Обеспечение уровня кальция в сыворотке крови в пределах узкого диапазона является жизненно важным для нормального функционирования нервной системы, а также для поддержания плотности костной ткани, особенно в период пре- и постменопаузы. Только 10–15% пищевого кальция и около 60% фосфора абсорбируется без участия витамина D. 1,25-дигидроксивитамин, взаимодействуя с VDR-рецептором, повышает всасывание кальция и фосфора в кишечнике до 30–40 и 80% соответственно. Вместе с тем под контролем витамина D находится и процесс мобилизации кальция из костной ткани. Обмен кальция и фосфатов регулируется не только витамином D, но и самим уровнем ионизированного кальция, паратгормоном (ПТГ) и кальцитонином. Паращитовидные железы мониторируют уровень кальция в сыворотке крови и выделяют ПТГ, если уровень кальция падает слишком низко. Увеличение секреции паратиреоидного гормона повышает активность фермента 25-гидрокси-D3-1-гидроксилазы в почках, что приводит к увеличению производства 1,25-дигидроксивитамина D. Данный процесс, в свою очередь, приводит к изменениям в экспрессии генов, которые нормализуют уровень кальция путем увеличения кишечной абсорбции пищевого кальция; увеличения реабсорбции кальция, который фильтруется почками; мобилизации кальция из костей при недостаточном поступлении пищевого кальция для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови. Паратиреоидный гормон и 1,25-дигидроксивитамин D ответственны за последние два эффек-

та. Кроме того, ПТГ активирует остеобласты, которые стимулируют трансформацию преостеокластов в зрелые остеокласты. Остеокласты разрушают минерализованный коллагеновый матрикс в кости, приводя к остеопении, остеопорозу и повышенному риску переломов. На рисунке представлена витамин D-зависимая эндокринная система организма [13].

В одном из проспективных исследований [14] оценивалась взаимосвязь между измеренными и прогнозируемыми уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3$ и риском развития артериальной гипертензии. Было выявлено, что риск развития артериальной гипертензии в группе пациентов, имеющих уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в пределах дефицита или тенденцию к снижению, достоверно выше, по сравнению с группой, где уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был в пределах нормы. Причем эта взаимосвязь не зависела от возраста, индекса массы тела, физической активности, расы и других факторов.

Другое проспективное исследование проводилось на основе выборки пациентов из Фрамингемского исследования сердца [15]. Была изучена взаимосвязь статуса витамина D и риск сердечно-сосудистых событий. Последние включали: инфаркт миокарда, коронарную недостаточность (длительная боль в грудной клетке, подтвержденная изменениями на электрокардиограмме), стенокардию напряжения, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, перемежающуюся хромоту и хроническую сердечную недостаточность. Максимум в течение последующих 7,6 года (в среднем 5,4 года) 120 участников исследования (из них 57 женщин) пережили первый случай ССЗ. Пятилетний уровень сердечно-сосудистых событий, скорректированный по возрасту и полу, был приблизительно вдвое выше у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D, т. е. при концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3 < 37,5$ нмоль/л по сравнению с теми, у кого уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был выше 37,5 нмоль/л. Наиболее высокий уровень сердечно-сосудистых событий наблюдался у пациентов с дефицитом витамина D и артериальной гипертензией. Авторами было обнаружено, что увеличе-

Рисунок. Витамин D-зависимая эндокринная система организма



ние риска сердечно-сосудистых событий происходит при значениях $25(\text{OH})\text{D}_3$ значительно ниже 75 нмоль/л, т. е. в диапазоне недостаточности или дефицита. Таким образом, недостаточность или дефицит витамина D связан с увеличенным риском сердечно-сосудистых событий и является дополнительным риском развития ССЗ [16].

Опубликованы данные доклинических исследований, подтверждающие наличие церебропротективной активности витамина E.

Существуют доклинические исследования на клеточных культурах, животных моделях и эпидемиологические исследования, которые демонстрируют роль витамина E в функционировании мозга и предотвращении развития нейродегенеративных заболеваний, однако молекулярные аспекты, лежащие в основе этих свойств, до конца не изучены [17].

РЕКЛАМА

Menopase®

Бережный подход к лечению и профилактике симптомов менопаузы

Остеокеа.
Лечение и профилактика остеопороза + здоровые зубы.

Действие:

- уменьшение приливов и ночных потов
- уменьшение беспокойства и раздражительности
- снижение приступов сердцебиения

Спрашивайте в аптеках.

VITABIOLOGICS
SCIENCE OF HEALTHY LIVING

Остеокеа. РУ П N009722 от 14.07.2006 г. Менопейс. РУ П N015844/01 от 10.08.2010 г. www.vitabiotics.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Изучены и подтверждены протективные эффекты витамина Е против оксидативного повреждения, вызванного комплексом β-амилорид пептид – Cu(II). Бета-амилорид пептид (Ab) считается ответственным за формирование сенильных бляшек, которые являются критерием болезни Альцгеймера.

Известно, что Ab1-40 формирует олигомерный комплекс, который связывает медь в CuZn супероксиддисмутаза-подобном сайте. Ab1-40 Cu(II)-комплексы генерируют нейротоксичную перекись водорода (H₂O₂) из O₂ через Cu²⁺-восстановление. Токсичные эффекты Ab1-40-или Ab1-40Cu(II)-комплексов в культуре корковых нейронов, выделенных из новорожденных крыс породы «Sprague-Dawley», частично уменьшались при добавлении (+)-α-токоферола (витамин Е) в качестве свободного антиоксиданта в концентрации 100 мМ. Результаты показывают, что связывание меди с Ab1-40 значительно повышает продукцию H₂O₂, что приводит к разрушению интегративности плазматической мембраны и последующей гибели нейрона. Группы животных, получавших витамин Е, имели существенно меньшие повреждения, так что можно предполагать наличие у витамина Е протективной активности в отношении нейронов [18].

Процесс свободнорадикального окисления органических веществ происходит во всех тканях и органах человека. Наиболее он важен для построения и обновления структурных липидов клеточных мембран, для синтеза ряда гормонов и т.д. Регулирование процессов свободнорадикального окисления и уровня накапливающихся при этом в организме перекисных радикалов осуществляется эндогенной антиоксидантной системой – одним из звеньев сложной системы адаптации организма.

Под воздействием снижения уровня половых гормонов и в процессе старения свободнорадикальное окисление в организме активизируется, защитная антиоксидантная система перестает справляться со своей функцией регулятора содержания свободных радикалов, и вследствие этого возникает цепная реакция с накоплением в организме избыточного количества активных радикалов – развивается т. н. синдром перекисидации.

Изменение химической структуры клеточных макромолекул в результате их аутоокисления приводит к тяжелым, часто необратимым для клетки последствиям

В этом случае радикалы оказывают повреждающее воздействие на мембраны клеток, способствуя ускоренному окислению их липопротеидов и, как следствие, нарушению целостности мембранных структур клеток и снижению их метаболической активности. В организме нарушаются процессы обмена веществ, накапливаются различные продукты промежуточного обмена, усиливается кислотность в клетках и тканях. Такие сдвиги нарушают работу центральной нервной, иммунной, репродуктивной систем, усугубляют воспалительные процессы в организме, способствуют образованию атеросклеротических бля-

шек в коронарных и мозговых сосудах и ускоряют старение организма.

Изменение химической структуры клеточных макромолекул в результате их аутоокисления приводит к тяжелым, часто необратимым для клетки последствиям. Например, сдвиги в белково-липидном составе мембраны, вызванные развитием цепной реакции перекисления, влекут за собой нарушение ее регуляторных функций в отношении важнейших процессов клеточного метаболизма: в инактивации ферментов, изменении проницаемости мембран для биологически активных молекул, в разобщении окислительного фосфорилирования, подавлении гликолиза, ингибировании синтеза белка и нуклеиновых кислот, что в конце концов может завершиться деструкцией мембран и гибелью клетки.

Менопейс является негормональной альтернативой препаратам менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в т. ч. когда препараты МГТ противопоказаны

Еще более опасные последствия имеет неферментативное окисление ДНК (митохондриальной и ядерной), вызывающее различные дефекты генома: апуриновые, апиримидиновые сайты, сшивки между окисленными основаниями, точечные мутации и т. д. Следствием этого может быть нарушение функционирования ДНК (репликации, транскрипции), являющееся, в частности, причиной т. н. митохондриальных болезней, общего процесса старения, а также злокачественного роста и наследственных аномалий.

Работа каждого антиоксидантного фермента связана с элиминацией строго определенного окислительного субстрата. Согласованная работа ферментов подавляет инициацию липидной перекисидации, поддерживая концентрацию супероксида на минимальном уровне (10⁹ М)

Токоферол является биоантиоксидантом, который удаляет из организма наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления. Его действие синергично усиливают витамины А и С, β-каротин. Кроме того, в организме имеется большая группа соединений – восстановителей окисленных форм биоантиоксидантов, проявляющих свою активность в зависимости от характера (кислотности) среды или являющихся промежуточными продуктами в синтезе биоантиоксидантов: производные никотиновой кислоты, селенит натрия, глутаминовая и липоевая кислоты, индуктор антиоксидантных ферментов – рибофлавин, а также различные микроэлементы – Se, Cu, Zn, Mo, Mg [19]. Наличие в организме достаточного количества этих микронутриентов является своеобразным гарантом, нейтрализующим повреждающее действие свободных радикалов.

Важной особенностью физиологической антиоксидантной системы является распределение ее компонентов между гидрофильной и гидрофобной фазами клеточных структур. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β-каротин и др.) локализованы в липидных структу-

рах – мембранах, липопroteинах. Водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, эрготионеин, антиперекисные – и протеолитические ферменты функционируют внутри клетки. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин), а также моче-вая и аскорбиновая кислоты.

Все клеточные структуры, а также внеклеточная среда находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы. Эндогенные фенольные антиоксиданты, представленные токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиоксидантной системе организма. Прежде всего это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур – мембран. Кроме того, фенольные антиоксиданты являются главными восстановителями гидроксидного радикала – наиболее реакционно-активного продукта перекисного окисления. Основным представителем липидных антиоксидантов – токоферол – является универсальным протектором всех клеточных мембран независимо от типа ткани. Такая биологически значимая роль токоферола связана с его высокой антирадикальной активностью [19].

Таким образом, применение витаминно-минеральных комплексов в климактерическом периоде представляет собой этиопатогенетически обоснованный вид терапии.

Все необходимые компоненты содержатся в препарате Менопейс (капсулы, производитель Vitabiotics, Ltd.,

Великобритания), имеющем большую базу данных клинических исследований. Препарат разработан и успешно используется при климактерических и менопаузальных нарушениях (приливы, повышенное потоотделение, сухость влагалища, эмоциональная лабильность, головная боль, нарушение сна, беспокойство, вазомоторные нарушения). Менопейс имеет в составе бор, который способствует синтезу эстрогенов, и их уровень повышается естественным образом. Менопейс является негормональной альтернативой препаратам менопаузальной гормональной терапии (МГТ), в т. ч. когда препараты МГТ противопоказаны.

Улучшение энергетического обеспечения клетки, повышение уровня цАМФ изменяет чувствительность рецепторов и может усиливать проявление эстрогенных эффектов без увеличения их синтеза. Витамины А и Д оказывают влияние на транскрипцию генов, что приводит к изменению синтеза белков, реализующих различные биологические эффекты. Согласованное действие всех элементов природной антиоксидантной системы обеспечивает защиту организма женщины от повреждающего действия свободных радикалов.

Дополнительное поступление в организм микронутриентов оказывает благоприятное влияние на защитные системы организма, стимулируя реакции неспецифической резистентности, что лежит в основе профилактики возникновения различных заболеваний в период угасания репродуктивной функции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kazmi SMI ea. Differential regulation of human progesterone receptor A and B form-mediated trans-activation by phosphorylation. 1993.
2. Aronica SM ea. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-1. *Mol. Endocrinology*, 1993, 7: 743-752.
3. Migliaccio A. ea. *Mol. Endocrinology*, 1989, 3: 1061-1069.
4. Sallivan et al. Рецепторы стероидных гормонов: фосфорилирование и регуляция. 1988.
5. Aronica SM ea. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-1. *Mol. Endocrinology*, 1993, 7: 743-752.
6. Kastner P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.*, 1990.
7. Майоров М. В. Витамины в акушерстве и гинекологии. *Провизор*, 2007, 23.
8. Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutr Rev.*, 1998, 56(1 Pt 2): S38-48.
9. Prakash P, Krinsky NI, Russell RM. Retinoids, carotenoids, and human breast cancer cell cultures: a review of differential effects. *Nutr Rev.*, 2000, 58(6): 170-176.
10. Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L, Ljung H, Bruce A, Wolk A. Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*, 2001, 91(4): 563-567.
11. Ross AC. Vitamin A and retinoids. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 305-327.
12. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(5): 777-791.
13. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr Rev*, 2003, 61(7): 227-238.
14. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC and Curhan GC. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension*, 2007, 49: 1063-1069.
15. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2008, 117: 503-511.
16. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R, Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br. J. Nutr.*, 2005, 94: 483-492.
17. Regina Brigelius-Flohé, Frank J Kelly, Jukka T Salonen, Jiri Neuzil, Jean-Marc Zingg, Angelo Azzi. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr*, 2002, 10, 76, 4: 703-716.
18. Xueling DAI, Yaxuan SUN, and Zhaofeng JIANG Protective Effects of Vitamin E against Oxidative Damage Induced by Aβ1-40Cu(II) Complexes. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2007, 39(2): 123-130.
19. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические основы применения витаминов-антиоксидантов в комплексной терапии заболеваний репродуктивной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2014, 2: 54-62.

В.Е. БАЛАН, д.м.н., профессор, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, О.В. ЛОПАТИНА, С.А. ОРЛОВА
Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

ЭВОЛЮЦИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ:

ОТ СТАНДАРТНЫХ ДОЗ К УЛЬТРАНИЗКИМ

В данной статье представлены распространенность и тяжесть менопаузальных симптомов у женщин в период пре-, пери- и поздней постменопаузы, а также обоснование необходимости их лечения. Определено, что использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) должно быть индивидуализировано и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Представлены результаты многочисленных исследований женщин в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе. Рассмотрены ограничения продолжительности приема МГТ, и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов. Доказано, ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов.

Ключевые слова:

менопаузальные симптомы
МГТ, длительность лечения МГТ
вазомоторные симптомы
низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены

Средняя продолжительность жизни в 2050 г., по прогнозам демографов, будет составлять более 75 лет, а численность пожилых людей увеличится до 2 млрд, и большинство из них будут женщины [1].

Менопауза – прекрасный сигнал, появляющийся в точное время жизни, когда профилактическое направление в медицине особенно актуально. Именно в пери- и ранней постменопаузе, в преддверии старости формируются болезни, связанные как со старением, так и с эстрогенным дефицитом: сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные, ментальные и др. В этот период крайне важно вмешательство врача не только для улучшения общего состояния и повышения качества жизни, но и профилактики заболеваний старения [2, 3].

Основные кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) развиваются у женщин именно в переходном периоде, что может служить залогом будущих серьезных проблем со здоровьем. На каждую 1 000 женщин при своевременном назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) может спасти 6 жизней, предупредить развитие болезней сердца у 8 женщин, предотвратить развитие тромбоза у 5 женщин [4].

Наиболее ярким и ранним проявлением климактерических расстройств является климактерический синдром и его основные проявления – приливы. Частота климактерического синдрома, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 80% [5]. Несмотря на общепринятое

мнение о кратковременности приливов, они могут сохраняться от 3 мес. до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни [6]. Приливы повышают риск развития ССЗ, способствуют развитию ишемии и процесса старения мозга. Число объективно регистрируемых приливов коррелирует с продолжительностью сна, величиной словарного запаса, качеством вербальной памяти. Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышаются в целом риски развития ССЗ. Необходимость раннего начала МГТ является непреложной истиной и никем не оспаривается. Однако необходимость прекращения лечения через 5–6 лет вызывает много вопросов у пациенток и их врачей.

В связи с этим важнейшим событием для врачей, занимающихся проблемами лечения менопаузальных расстройств, стала публикация 6 апреля 2015 г. на сайте Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society (NAMS)) заявления о возможности продолжения использования гормональной терапии (ГТ) у женщин старше 65 лет. Эта организация обладает не только заслуженным авторитетом во всем мире, но и крайней осторожностью во всех вопросах, касающихся МГТ [7].

О повышенной осторожности в отношении МГТ свидетельствуют и ключевые выводы, представленные в последних клинических рекомендациях NAMS от 2012 г.: «Рекомендуемая продолжительность терапии отличается при использовании комбинированной МГТ и монотерапии эстрогенами. Некоторое повышение риска рака молочной железы (РМЖ) после 3–5 лет использования комбинированной МГТ ограничивает продолжительность безопасного использования этого режима терапии. Для монотерапии эстрогенами профиль пользы/риска терапии более благоприятен. Поскольку риск РМЖ при проведении монотерапии не повышается в среднем в течение

ние 7 лет, это дает возможность более гибкого планирования продолжительности использования этого режима лечения» [7].

В новом заявлении экспертов NAMS сначала приводятся привычные тезисы, представленные в рекомендациях от 2012 г.:

1. МГТ является наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов.
2. С целью максимального повышения безопасности МГТ должна назначаться здоровым женщинам, не имеющим противопоказаний для ее использования, в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.
3. Противопоказания для приема ГТ хорошо известны и должны рассматриваться перед назначением этой терапии [7].

Далее звучат новые ноты: «Однако вазомоторные симптомы продолжают в среднем в течение 7,4 и более лет... Средние/тяжелые приливы могут сохраняться у 42% женщин в возрасте от 60 до 65 лет». Приводя эти цифры, эксперты NAMS ссылаются на опубликованные в 2015 г. результаты двух важных исследований: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [8] и исследование австралийских ученых [5].

Далее эксперты NAMS отмечают: если женщина получила подробную информацию о повышении различных рисков, связанных с продолжением МГТ после 60 лет, но находится под тщательным врачебным наблюдением, продление терапии возможно с использованием самой низкой эффективной дозы. Это касается тех женщин, у которых менопаузальные симптомы персистируют, и их лечащий врач полагает, что преимущества купирования менопаузальных симптомов перевешивают возможные риски. Заявление NAMS завершается следующим образом: «Использование МГТ должно быть индивидуализировано и его не следует прекращать исключительно по причине возраста женщины. Решение о продолжении или прекращении МГТ должно быть принято совместно женщиной и ее лечащим врачом» [1].

Основные кардиометаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний развиваются у женщин именно в переходном периоде, что может служить залогом будущих серьезных проблем со здоровьем. На каждую 1 000 женщин при своевременном назначении менопаузальная гормональная терапия может спасти 6 жизней, предупредить развитие болезней сердца у 8 женщин, предотвратить развитие тромбоза у 5 женщин

Принимая во внимание столь кардинальное изменение отношения экспертов NAMS к возможной продолжительности ГТ, по сравнению с 2012 г., хочется остановиться подробнее на результатах исследований, которые легли в основу нового заявления.

В исследовании The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), продолжавшемся с февраля 1996 г. по

апрель 2013 г., приняли участие 1 449 женщин с частыми приливами, наблюдавшиеся в период перехода от пре- к пери- и далее к постменопаузе [8]. Результаты исследования показали, что средняя продолжительность приливов составила 7,4 года. Женщины, находившиеся в пре- или ранней перименопаузе в момент появления первых вазомоторных симптомов, имели наибольшую продолжительность приливов, составившую в среднем >11,8 года, при этом приливы продолжались в среднем 9,4 года после наступления менопаузы. У женщин, находившихся в постменопаузе на момент появления приливов, продолжительность приливов была самой короткой и составила в среднем 3,4 года постменопаузы.

Результаты ряда эпидемиологических исследований показали, что у женщин с тяжелыми климактерическими проявлениями, особенно с приливами, повышаются в целом риски развития ССЗ

Дополнительными факторами, которые коррелировали с продолжительностью приливов, были: более молодой возраст женщин, низкий уровень образования, хронический стресс, повышенная чувствительность к вазомоторным симптомам, депрессия и тревожные расстройства на момент появления первых приливов.

Поскольку средняя продолжительность менопаузальных симптомов, негативно влияющих на качество жизни, сон и физическое состояние женщин, составляет 7,4 года, под вопросом оказались поставленные ограничения продолжительности приема МГТ, и обоснована потребность в разработке безопасных для длительного использования методов лечения приливов.

Австралийское исследование продолжалось с октября 2013 г. по март 2014 г., и в нем приняли участие 2 020 женщин в возрасте от 40 до 65 лет, проживающих в различных регионах Австралии.

Целью исследования, по замыслу авторов, явилось определение распространенности и тяжести менопаузальных симптомов у женщин в поздней постменопаузе и обоснование необходимости их лечения [4].

Результаты этого крупного репрезентативного исследования с участием австралийских женщин выявили высокую распространенность умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов даже у женщин в возрасте 60–65 лет, не получавших МГТ [9, 10].

После публикации статьи известные эксперты NAMS A.M. Kaunitz и J.E. Manson (одна из авторов исследования Women's Health Initiative (WHI)) с удивлением отметили, что столь высокие показатели нелеченых менопаузальных расстройств отмечаются среди австралийских женщин как раз в тот момент времени, когда профиль пользы/риска МГТ как никогда ясен [11]. Безусловно, WHI, продемонстрировавшее высокие риски МГТ, внесло огромный вклад в снижение ее использования во всем мире [10]. Тем не менее за прошедший с 2002 г. период времени получено много новых данных и проведен неоднократ-

ный реанализ результатов самого WHI, и теперь доминирует мнение о том, что известный баланс «польза/риски» этой терапии является приемлемым [11–13].

Абсолютные риски для разнообразных событий, связанных с ГТ, были существенно ниже для женщин в возрасте 50–59 лет, чем для пожилых женщин, и ни эстроген-прогестероновая, ни эстрогеновая терапии не повлияли на показатели смертности [8].

Опубликованы результаты продолжавшегося 13 лет наблюдения за получавшими монотерапию эстрогенами в подгруппе участниц WHI, которым на момент начала исследования было 50–59 лет. Показано, что получавшие ГТ женщины имели статистически значимо более низкий риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) (относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34–0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо. Данные в отношении эстроген-прогестероновой терапии в этой популяции женщин демонстрируют сходную тенденцию: монотерапия эстрогенами (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03) и комбинированный режим терапии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,1) [14]. Поскольку ИБС является главной причиной смертности женщин, можно предполагать, что приведенные выше данные демонстрируют снижение сердечно-сосудистой смертности при своевременном назначении МГТ в популяции более молодых женщин.

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов в своих обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни

Как известно, больше, чем риски ССЗ, женщин и некоторых практикующих врачей волнует повышение риска РМЖ [15]. Крайне важным является вопрос выбора гестагена в составе МГТ. В ходе WHI женщины с интактной маткой получали комбинацию эквин-эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом (МПА). A. Courtin et al. обнаружили, что сродство МПА к глюкокортикоидным рецепторам во многом служит объяснением митогенного эффекта комбинации эквин-эстрогенов и МПА на клетки молочной железы [16].

Огромный интерес представляют результаты крупномасштабного когортного исследования EURAS-HRT, проведенного в 7 европейских странах с участием более 30 000 женщин в постменопаузе (>100 000 женщин-лет наблюдения), что делает результаты данного исследования по мощности сопоставимыми с таковыми WHI, несмотря на разный дизайн [17]. На фоне комбинации дроспиренон/эстрадиол выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты РМЖ (скорректированное ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–1,2).

В последних рекомендациях International Menopause Society (IMS) говорится: «Нет никаких причин накладывать произвольные ограничения на продолжительность МГТ. Продолжение терапии дольше 5-летнего «безопасного окна» может быть приемлемым и должно быть отдано на усмотрение хорошо осведомленной женщины и ее лечащего врача в зависимости от специфических целей терапии после объективной оценки в процессе лечения индивидуального профиля пользы и риска» [18, 19].

Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)) в своих обновленных рекомендациях по лечению менопаузальных симптомов отметили, что МГТ не обязательно прекращать после 65 лет, потому что ряд женщин испытывают приливы в течение более длительного периода жизни. Еще ранее в рекомендациях для практических врачей ACOG отмечалось: «Поскольку некоторые женщины в возрасте ≥65 лет продолжают нуждаться в системной ГТ для лечения вазомоторных симптомов, ACOG не рекомендует рутинное прекращение лечения у таких женщин» [20].

Это важно в связи с выходом на наш рынок нового ультранизкодозированного препарата Анжелик® Микро, в состав которого входит 17β-эстрадиол в дозе 0,5 мг и дроспиренон в дозе 0,25 мг. Показаниями для назначения этого препарата являются умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе, которые могут оказаться значительно продолжительнее, чем предполагалось ранее.

В новом документе ACOG для практических врачей говорится, что низко- и ультранизкодозированные системные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [20].

Использование самой низкой клинически эффективной дозы – ключевое положение при любых заболеваниях – приобретает особую важность в случае МГТ, поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям [21].

Что считать низкими дозами?

Доза 2 мг 17β-эстрадиола, или эстрадиолавалерата, является в препаратах МГТ стандартной дозой, 1 мг – низкой и 0,5 мг – ультранизкой дозой. Для конъюгированных эквин-эстрогенов стандартная доза составляет 0,625 мг (именно она применялась у большинства участниц WHI), а доза 0,3 мг является ультранизкой. Ультранизкая доза для трансдермальных препаратов, например для пластыря, составляет 14 мкг [22]. Исследования, проводившиеся с целью определения оптимальной дозы, показали, что пероральные препараты, включающие <0,5 мг эстрадиола, не купируют вазомоторные симптомы, поэтому именно она признана минимальной эффективной дозой [8].

Крайне важным при назначении МГТ является индивидуальный выбор препарата и применение самой низкой эффективной дозы.

Пусть легкими будут годы!



РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ*

СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ*

**РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)***

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 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечения из влагалища неясного происхождения; 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 (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных

тромбозов; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; 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, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием ЛС, вызывающих гиперкальциемия – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: Таблетки покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемигидрат (микроинкапсулированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микроинкапсулированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудавшейся 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 (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); кровотечения 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 (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; 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 (см. раздел «Особые указания»); выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антипротромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистенемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперлипидемия; 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 (см. «Особые указания»). 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 в семейном анамнезе (тромбоэмболические осложнения у близких родственников в молодом возрасте), наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы), гиперлипидемия, гиперлипидемия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе, эмоциональная лабильность, мигрень, полипы шейки матки.

Схема приема: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N016029/01. **Производитель:** «Байер Фарма АГ», Германия. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.** Актуальная версия инструкции от 01.11.2012.

пузыря, 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.

Побочное действие: Наиболее часто при применении препарата Анжелик® Микро наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) как болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, боли в животе (менее, чем у 2% пациенток). Также к частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения и рак молочной железы.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845. **Производитель:** «Байер Фарма АГ», Германия. **Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.** Данная версия инструкции действует с 19.10.2015

*Archer DF, Schmelter Th, Schaefers 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



В 2005 г. в США FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами) одобрило комбинацию 0,5 мг дроспиренона и 17 β -эстрадиола для лечения вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе. Для продолжения применения МГТ в постменопаузе должна рассматриваться самая низкодозированная комбинация 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17 β -эстрадиола. Ультранизкодозированный препарат эффективен для лечения как умеренных, так и тяжелых вазомоторных симптомов. Препарат полностью соответствует современной стратегии применения МГТ в минимально эффективной дозе и расширяет возможности ГТ у женщин в постменопаузе [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует опасение, что буквальное и безоглядное следование концепции «наименьшей эффективной дозы» может привести к назначению неадекватных доз МГТ относительно молодым женщинам и пациенткам в ранней постменопаузе с высоким риском ССЗ, остеопороза, генитоуринарного синдрома, ментальных нарушений, результатом чего будет недостаточное профилактическое воздействие МГТ и персистирование менопаузальных расстройств. Каждая пациентка имеет свои индивидуальные особенности, и перед назначением МГТ следует взвешивать все существующие риски и ежегодно проводить их оценку.

Ввиду высокой эффективности и безопасности низких доз МГТ они представляются наиболее приемлемыми в качестве стартовых доз пероральной МГТ для большинства женщин. Кроме того, женщины с ранней менопаузой (т. е. наступившей в возрасте <45 лет) также должны получать более высокие дозы эстрогенов, поскольку они являются для них более физиологическими.

Использование самой низкой клинически эффективной дозы – ключевое положение при любых заболеваниях – приобретает особую важность в случае МГТ, поскольку она назначается для лечения вазомоторных симптомов у женщин старшего возраста и не по жизненно важным показаниям

Выбор в пользу начала МГТ у женщины в постменопаузе с низкой или с ультранизкой дозы в каждом случае должен основываться на многих факторах: возраст женщины, продолжительность постменопаузы, выраженность менопаузальных симптомов, наличие факторов риска и предпочтения самой пациентки. Наиболее обоснованным представляется назначение низкодозированной МГТ (эстрадиол в дозе 1 мг/сут) в ранней постменопаузе и затем переход на ультранизкодозированный режим (0,5 мг/сут) при сохранении показаний для лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>.
2. Сметник В. П. От главного редактора. *Климактерий*, 2011, 2: 3-53.
3. Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю., Мычка В.Б. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе. *Российский кардиологический журнал*, 2008, 4: 40-57.
4. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*, 2014, 21: 260-6.
5. Nachtigall LE, Nachtigall MJ. The perimenopause and vasomotor symptoms. *Postgraduate Medicine, A special report*, 1990: 5-7.
6. Raus K, выступление на конференции «Press 2011 – Gynecology and Urology. Phytoengineering research and experience summit» (Майорка, 2011).
7. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012, 19: 257.
8. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition [published online ahead of print February 16, 2015]. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8063.
9. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years [published online ahead of print February 20, 2015]. *Menopause*.doi: 10.1097/gme.0000000000000383
10. Kaunitz AM, Manson JE. EDITORIAL. Failure to treat menopausal symptoms: a disconnect between clinical practice and scientific data. *Menopause*, 2015, 22 (7): 000/000. DOI: 10.1097/gme.0000000000000457.
11. Courtin A, Communal L, Vilasco M et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 49-63.
12. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 2011, 306: 1884-1890.
13. Manson et al Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 2013, 310: 1353-1368.
14. Stefanick ML. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2013, 310: 1353-68.
15. Kaunitz AM. Hormone therapy and breast cancer risk: trumping fear with facts. *Menopause*, 2006, 13: 160-163.
16. Courtin A, Communal L, Vilasco M et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 49-63.
17. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Hattie J. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 736-44.
18. de Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2013, 16: 316-337.
19. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 2013, 16: 203-4.
20. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.*, 2014, 123: 202-216.
21. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause*, 2005, 12: 741-8.
22. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. 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): 227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В статье рассмотрены основные препараты антикоагулянтного действия, применяемые у онкологических больных, с учетом патогенеза гиперкоагуляционного статуса у таких больных: пероральные антикоагулянты, препараты гепарина, селективные ингибиторы Ха-фактора. Описаны основные преимущества препаратов низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Даны рекомендации по профилактике тромботических осложнений у онкологических больных. Представлен обзор возможных осложнений гепаринотерапии и методы их профилактики.

Ключевые слова:

*низкомолекулярный гепарин
пероральные антикоагулянты
гепарин-индуцированная тромбоцитопения
профилактика тромбозов
ингибиторы Ха-фактора*

Известные механизмы взаимоотношения *тромбоцит – эндотелий – раковая клетка* являются результатом взаимодействия опухолевых клеток с путями регуляции коагуляции, тромбоцит-эндотелиальным взаимодействием, фибринолизом и продукцией цитокинов [1]. Механизмы развития гиперкоагуляции у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, включают общие факторы, связанные с ответом хозяина на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), и более определенные факторы, выраженные опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами: прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелием, неоангиогенез, а также проводимыми лечебными мероприятиями (химиотерапия, гормонотерапия) [2–5].

В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается [3–5]:

- 1) нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- 2) активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- 3) синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- 4) прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови.

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза [6]. Наиболее эффективными средствами, позволяющими управляемо контролировать систему гемостаза у онкологических больных, являются гепарины, в особенности низкомолекулярные фракции [4].

На молекулярном уровне практически не существует звена системы гемостаза, на который опухолевая клетка не оказывала бы влияния, причем это влияние направлено именно на активацию системы гемостаза

Одно из важнейших качественных отличий низкомолекулярных гепаринов (НМГ) от нефракционированного гепарина (НФГ) – способность существенно не удлинять такие показатели, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) и др., что связано преимущественно, по сравнению с антиАТ-III-активностью, с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания. Эффекты НФГ развиваются посредством антитромбинового и антиХа-действия. Из-за гетерогенности своей структуры НФГ связывается с множеством белков, в т. ч. гликопротеинов на поверхности ряда клеток. Также НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (PF4), что может привести к возникновению гепарин-обусловленной тромбоцитопении аутоиммунного генеза [7]. Кроме того, антитромбиновый эффект НФГ реализуется через антитромбин III, что ведет к его истощению при применении больших доз или длительном применении гепарина. В отличие от НФГ, НМГ обладают преимущественно антиХа-активностью. Помимо того, НМГ обладают способностью увеличивать эндотелиальное высвобождение t-PA и активировать ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), что обуславливает его большую эффективность в меньших дозах по сравнению с НФГ (рис. 1) [4, 8, 9].

Учитывая широкое применение в клинической практике, требуется постоянный контроль над дозой и действием этих препаратов. В настоящее время разработаны достаточно надежные методы такого контроля с использованием общих коагуляционных параметров: АЧТВ, ТВ, определение антиХа-активности, а также учет динамики маркеров тромбинемии по определению содержания в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов [10–12].

Важнейшее преимущество НМГ – более предсказуемый антикоагуляционный эффект, что связано с большей биодоступностью, а также преимущественным влиянием на внешний путь свертывания. Однако различные препараты НМГ неодинаково влияют на систему гемостаза и, строго говоря, не являются полными аналогами.

НМГ гораздо лучше всасываются при подкожном введении, меньше связываются с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4. Все это делает эффект НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 1–2 р/сут. Кроме того, в сравнении с НФГ НМГ обладают комплексной антикоагулянтной активностью (блокада каскада коагуляции на более ранних этапах, угнетение высвобождения фактора фон Виллебранда, увеличение высвобождения ингибитора пути тканевого фактора), что позволяет надеяться на их более высокую эффективность.

Противопоказания для применения НМГ и НФГ:

- аллергия и индивидуальная непереносимость;
- геморрагический диатез;
- содержание тромбоцитов в крови $< 100 \times 10^9/\text{л}$;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе;

- острые язвы желудка и кишечника;
- продолжающееся тяжелое кровотечение;
- недавнее внутричерепное кровотечение;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелое заболевание печени (в т. ч. варикозное расширение вен пищевода);
- острый бактериальный эндокардит.

Несмотря на объединяющее название НМГ, каждый препарат данной группы обладает своими уникальными свойствами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой

НМГ лишены многих недостатков НФГ, что делает их привлекательной альтернативой при лечении артериальных и венозных тромбозов [13–15]. Они в меньшей степени связываются с белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90%, у НФГ 00 38%), позволяющей вводить эти препараты подкожно без уменьшения эффекта в сравнении с внутривенным введением. НМГ обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. Несмотря на объединяющее название НМГ, каждый препарат данной группы обладает своими уникальными свойствами, поэтому нельзя автоматически экстраполировать результаты клинических исследований с применением одного препарата на другой.

Рисунок 1. Механизм действия НМГ

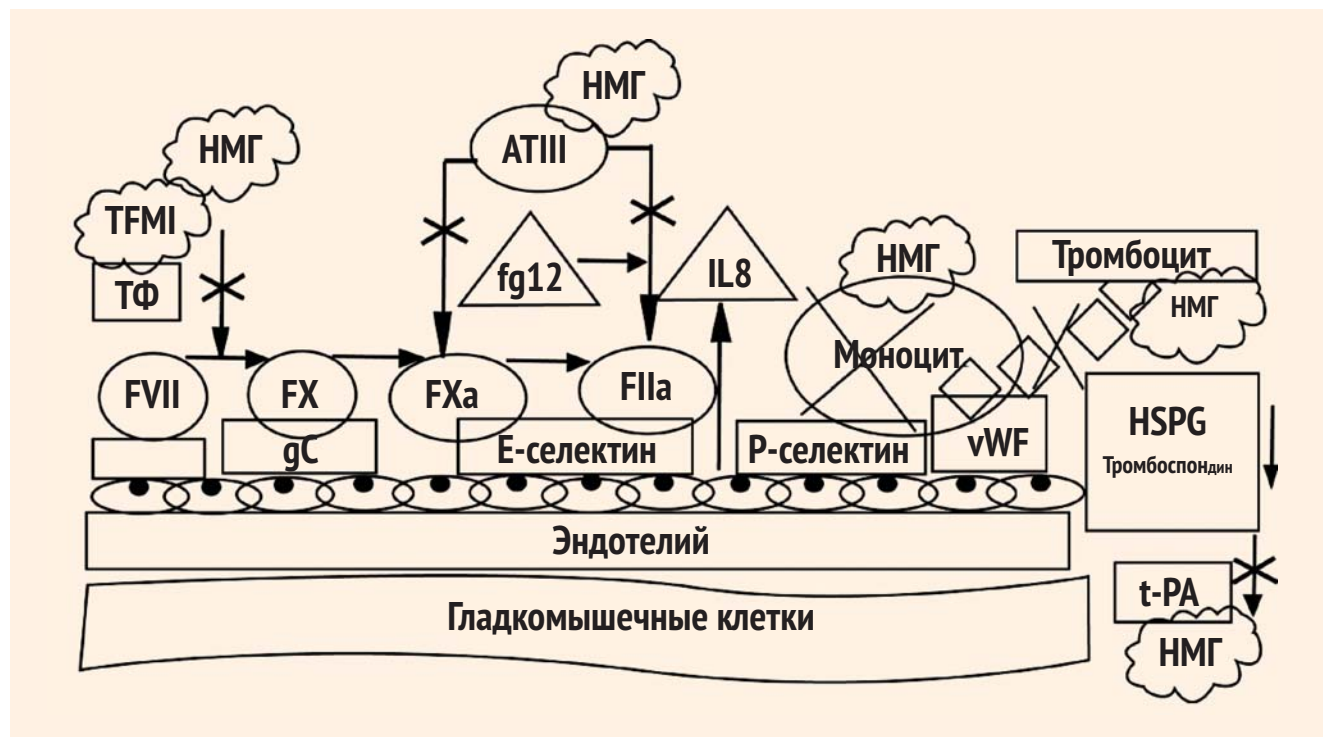


Таблица 1. Сравнительная характеристика различных препаратов гепаринового ряда

Препарат	Молекулярная масса (Да)	АнтиХа-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	АнтиIIa-активность (МЕ/мг чистой субстанции)	Соотношение антиХа- и антиIIa-активности
Эноксапарин натрия	3 500–5 500	102,8	24,9	4,1
Надропарин кальция	3 600–5 000	103,6	29,9	3,5
Бемипарин натрия	3 000–4 200	80–110	5–10	8,0
Ревипарин натрия	4 500–5 000	127	36	3,5
Далтепарин натрия	5 600–6 400	167,2	64,2	2,4
Тинзапарин натрия	5 600–7 500	99,6	53,7	1,9
Цертопарин натрия	6 000–6 700	106,4	44,7	2,4
НФГ	5 000–30 000	193	193	1,0

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ НМГ

С химической точки зрения все гепарины представляют собой цепочки полимеров гликозаминогликанов, включающих остатки D-гликозамина и уроновой (гликуроновой или идуроновой) кислоты. НФГ представлены смесью полисахаридных цепей с молекулярной массой от 5 до 30 кДа, и большая их часть – молекулы с массой более 15 кДа. НМГ – это продукт контролируемого ферментного расщепления крупных молекул с получением цепей с массой около 5000 Да. Препараты несколько различаются в своей способности инактивировать тромбин и фактор Ха. НФГ одинаково активно блокируют и фактор Ха, и тромбин, в то время как НМГ обладают преимущественной активностью в отношении фактора Ха.

Изменение размеров молекул гепаринов повлекло изменение некоторых их биологических свойств, не связанных с блокадой коагуляции. В частности, ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток (неоангиогенез) в максимальной степени проявлялось при величине молекул в диапазоне 3–6 кДа и практически исчезало у молекул с массой более 12 кДа. В другом исследовании было отмечено различие в формировании структуры фибринового матрикса, сопровождавшееся значимым торможением формирования сосудистых тубулярных структур НМГ, но не НФГ.

Большим преимуществом профилактики НМГ является то, что пациенты самостоятельно могут осуществлять ее дома, поскольку в отличие от НФГ нет необходимости контроля дозы

Фракционирование НФГ посредством химической или ферментативной деполимеризации позволяет получать фракции с более короткой длиной полисахаридных цепей и, соответственно, более низкой молекулярной массой. Различные НМГ имеют среднюю молекулярную массу в диапазоне от 4 000 до 7 000 Да [16].

Фракции ниже критической длины (молекулярная масса < 5 400 Да) проявляют антагонизм по отношению к активированному фактору свертывания крови Ха (антиХа-активность). Фракции выше критической длины проявляют антагонизм как в отношении Ха (антиХа), так и в отношении IIa (антиIIa) активированных факторов, как это имеет место у НФГ. Фракции с молекулярной массой ниже критической имеют значительно более продолжительный период полувыведения и большую биодоступность после подкожного введения, чем фракции с молекулярной массой выше критической [17]. Основные характеристики препаратов гепаринового ряда представлены в *таблице 1*.

НМГ сохраняют антиХа-активность, но имеют менее выраженную способность инактивировать фактор IIa. Соотношение антиХа- и антиIIa-активности для НФГ около 1:1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2:1–5:1. Особняком стоит один из новейших препаратов бемипарин натрия (Цибор), у которого это соотношение доходит до 1:8. Соответственно, он в наибольшей степени способен ингибировать каскад свертывания крови на стадии, предшествующей тромбообразованию, что теоретически может усиливать его клиническую эффективность по сравнению с далтепарин-ом натрия и надропарином кальция.

Несмотря на появление в последние годы новых групп антикоагулянтов (синтетические пентасахариды, прямые ингибиторы тромбина и др.), гепарины остаются лидирующими в схемах профилактики и лечения тромбофилии.

Каждый НМГ характеризуется специфическим анти-тромботическим и геморрагическим профилем. Бемипарин натрия (Цибор) увеличивает кровопотерю в меньшей степени, чем эноксапарин в той же дозе. Также Цибор проявляет минимальную антиIIa-активность в дозах более 5 000 МЕ и не удлиняет значительно коагуляционные тесты, такие как АЧТВ, ТВ и ПВ (протромбированное время). Благодаря особенностям фракционирования бемипарин натрия имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2–6 кДа,

а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют антиХа-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает антиIIa-активность, т. е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений.

Большинство авторов считают более целесообразным предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений

НМГ считается препаратом выбора не только для лечения тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ прост в применении, не требует постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп [18].

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3 400 антиХа МЕ и вводятся подкожно 1 р/сут. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная и, прежде всего, зависит от причины повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществить ее дома, поскольку в отличие от НФГ нет необходимости контроля дозы [19].

Известно, что активированный X-фактор может быть ингибирован специфическим эндогенным соединением – TFPI, который синтезируется в эндотелии сосудов и моноцитах и является одним из важнейших природных антикоагулянтов. Известно, что назначение стандартного гепарина способствует высвобождению TFPI, а НМГ даже превосходят НФГ по этому показателю. Бемипарин натрия в сравнении с НФГ и далтепарин натрия способствует более мощному высвобождению TFPI из клеток эндотелия, что усиливает противотромботическое действие препарата [1, 20, 21]. При этом высвобождение TFPI не усиливается по мере увеличения дозы бемипарина натрия. Вероятно, уже минимальные дозы бемипарина способствуют высвобождению всего пула TFPI из эндотелиоцитов. АнтиХа-активность бемипарина длится до 18 ч после однократного введения, а TFPI-эффект продолжается 6–8 ч [22]. Бемипарин натрия, таким образом, обладает рядом уникальных клинико-фармакологических свойств, позволяющих отнести препарат к новой генерации НМГ: наименьшая молекулярная масса, наибольшее соотношение антиХа/антиIIa-активности (8:1), наибольший период полувыведения и наибольшая продолжительность антиХа-активности в плазме крови, наибольшая активность в отношении стимулирования высвобождения TFPI, который потенцирует антикоагулянтный эффект бемипарина натрия.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире благодаря в первую очередь большей, по сравнению с другими антагонистами витамина К, предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. Хотя варфарин остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбозоболей у пациентов с разнообразной патологией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного контроля, что связано с трудностями подбора адекватной дозы препарата, и осложнения терапии, в частности кровотечения, которые могут оказаться и фатальными, прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями, что особенно актуально для онкологических больных. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов [22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НМГ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию, и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма [24].

Многочисленные исследования свидетельствуют о положительных неантикоагулянтных биологических эффектах НМГ у онкологических больных, однако механизмы этих эффектов пока остаются малоизученными

Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений, т. к. в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация системы гемостаза в условиях оперативного вмешательства обусловлена: 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Согласно всем современным рекомендациям и гайдлайнам [9, 25] в периоперативном периоде профилактики НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ – 3 400 антиХа

МЕ, НФГ – 5 000 МЕ 3 р/сут, продолжительность профилактики – не менее 1 мес. после оперативного вмешательства.

Минимальная доза гепарина – 5 000 ЕД подкожно 2 р/сут, средняя доза – 5 000 ЕД 3 р/сут (табл. 2). При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню антиХа-активности 0,35–0,7 ЕД/мл.

Таблица 2. Дозы НМГ, рекомендуемые для профилактики и лечения тромбоземболических осложнений

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Бемипарин натрия	2 500 МЕ 1 р/сут	3 500 МЕ 1 р/сут	115 МЕ/кг 1 р/сут
Эноксапарин натрия	40 мг 1 р/сут	40 мг 2 р/сут	1 мг/кг 2 р/сут или 1,5 мг/кг 1 р/сут
Далтепарин натрия	5 000 ЕД 1 р/сут	5 000 ЕД 2 р/сут	200 ЕД/кг 1 р/сут или 100 ЕД/кг 2 р/сут (максимум 180 мг/сут)
Надропарин кальция	0,3 мл 1 р/сут	40–60 ЕД/кг/сут	200 ЕД/кг/сут При весе менее 50 кг – 4100 ЕД, 50–70 кг – 6150 ЕД, более 70 кг – 9 200 ЕД 2 р/сут (максимум 17 000 ЕД/сут)
Тинзапарин натрия	3500 ЕД/сут	50–75 ЕД/кг/сут	175 ЕД/кг 1 р/сут (максимум 18 000 ЕД/сут)
Ревипарин натрия	1750 ЕД/сут	4200 ЕД 2 р/сут	При весе 45–69 кг – 4200 ЕД, более 60 кг – 6300 ЕД 2 р/сут

Примечание. ВТЭ – венозная тромбоземболия.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

С целью определения оптимального режима назначения противотромботической профилактики в периоперативном периоде нами было обследовано 889 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. В исследование были включены пациентки гинекологического отделения городского клинического онкологического диспансера №1 г. Москвы любого этнического происхождения с наличием показаний к оперативному лечению, соответствующие нижеперечисленным критериям:

- женщины со злокачественными новообразованиями шейки матки (РШМ) – 276 пациенток,
- женщины со злокачественными новообразованиями тела матки (РТМ) – 284 пациентки,
- женщины со злокачественными новообразованиями яичников (РЯ) – 281 пациентка,
- женщины со злокачественными новообразованиями влагалища и вульвы (РВ) – 48 пациенток.

Все больные случайным образом были распределены на четыре группы в зависимости от режима антикоагулянтной терапии:

На правах рекламы



БЕМИПАРИН
ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии*

- Удобство применения в клинической практике*
- Оптимальный фармакологический профиль**
- Выраженный анти тромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений**



** Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

*** Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению:** профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбоземболии (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракардиального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет.

Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину; 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, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания рудужной 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 эхиимоз в месте инъекции. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.1 О. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
 Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012. ЛСР-004369/09, ЛСР-004370/09
 Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
 RU_ZIB-01-2015_Visual Утверждено в печать 15.06.2015



Рисунок 2. Состояние системы гемостаза до оперативного вмешательства

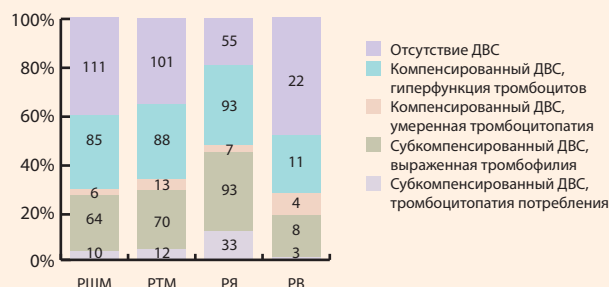
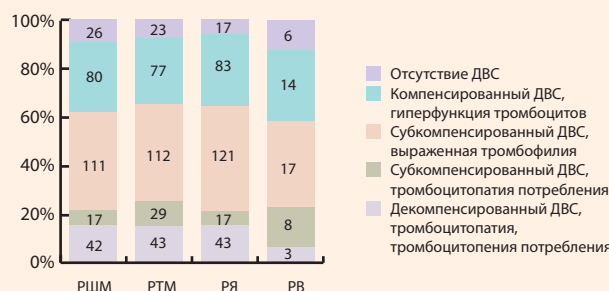


Рисунок 3. Состояние системы гемостаза после оперативного вмешательства



I группа – назначен НМГ (бемипарин натрия) за 10 сут. до оперативного вмешательства 1 р/сут по 0,2 мл (3 500 МЕ), прекращение терапии за 24 ч до операции, далее 1 р/сут по 0,2 мл в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 213 пациенток.

II группа – назначен НМГ (далтепарин натрия) за 24 ч до оперативного вмешательства, далее 1 р/сут по 0,2 мл (5000 МЕ) в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 212 пациентки.

III группа – назначен НМГ (эноксапарин натрия) 1 р/сут по 0,4 мл (4 000 МЕ) в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 216 пациенток.

IV группа – назначен НФГ по 5 000 ЕД 3 р/сут в течение 10 дней в послеоперационном периоде – 248 пациенток.

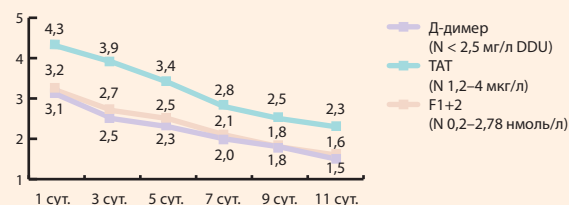
Методы оценки системы гемостаза: количественная оценка агрегации тромбоцитов в присутствии эпинефрина, ристомидина, коллагена; уровень аденозиндифосфата в различных концентрациях (10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7}) с целью качественной оценки агрегации тромбоцитов и определения степени их активации. Маркеры синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и тромбофилии – Д-димер и ТАТ, фрагменты протромбина F1+2.

Первичное обследование проводилось до выполнения оперативного вмешательства вне зависимости от принадлежности к группе исследования. Доля субкомпенсированного ДВС-синдрома в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли составила 24–45% (рис. 2).

Сразу после оперативного вмешательства доля субкомпенсированного ДВС-синдрома значительно возросла, также обнаруживаются признаки декомпенсированного ДВС-синдрома, доля таких пациенток составила 58–65% (рис. 3).

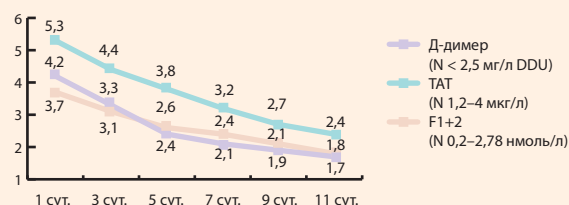
В I группе нормализация уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, PF4, F1+2) наблюдалась на 1–3-и сут. после оперативного вмешательства (рис. 4).

Рисунок 4. Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток I группы



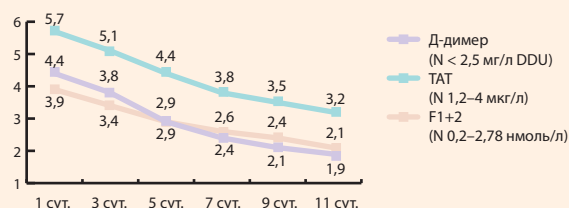
В II группе нормализация уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, PF4, F1+2) наблюдалась на 3–5-е сут. после оперативного вмешательства (рис. 5).

Рисунок 5. Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток II группы



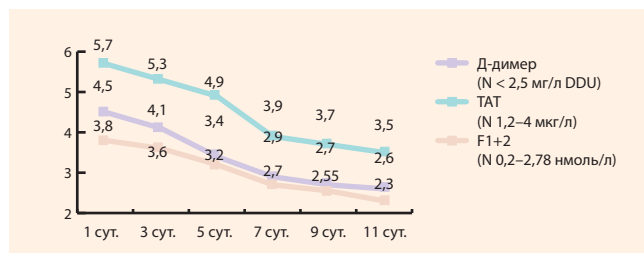
В III группе маркеры тромбофилии имели тенденцию к нормализации на 5–7-е сут. после оперативного вмешательства (рис. 6).

Рисунок 6. Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток III группы



В IV группе нормализация маркеров тромбофилии обнаруживалась только на 7-е сут. Д-димер у некоторых пациенток оставался положительным вплоть до 10-х сут. Кроме того, у 28 пациенток (13,7%) образовались обширные болезненные гематомы в месте введения препарата (рис. 7).

Рисунок 7. Динамика маркеров тромбофилии в послеоперационном периоде у пациенток IV группы



Таким образом, различные препараты НМГ следует рассматривать как препарат выбора в профилактике тромбозов состояний у онкологических больных, при этом Бемипарин натрия (Цибор) даже при более длительном применении не увеличивал риск геморрагических осложнений.

Применение НМГ улучшает прогноз при онкологических заболеваниях и повышает выживаемость [23]. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительных неантикоагулянтных биологических эффектах НМГ у онкологических больных [24], однако механизмы этих эффектов пока остаются малоизученными.

Современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим, 2) лучевым, 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза может рассматриваться как четвертый вид лечения онкологических больных [25].



ЛИТЕРАТУРА

- Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 807-18.
- Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография. Триада-Х, М., РФ, 2008, 650 стр.
- Donati MB, Falanga A. Pathogenetic Mechanisms of Thrombosis in Malignancy. *Acta Haematol*, 2001, 106: 18-24.
- van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2005, Issue 3. Art. № CD003074.
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. *Thromb and cancer*, 2004, 30: 11-23.
- Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*, 2003, 22: 6524-36.
- Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *No. J Thromb Haemost*, 2003, 1: 2273-2274.
- Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*, 2008, 2, 7: 18-25.
- Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В., Воробьев А.В., Чабров А.М. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования). Пособие для врачей. Обнинск, РФ, 2008, 42 стр.
- Gray E, Rigby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay – European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio*, 2004, 1: 59-76.
- Макацария А.Д. и соавт. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д. Макацария. М.: МИА, 2011.
- Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Воробьев П.А., Баркаган З.С., Ходоренко С.А., Котовщикова Е.Ф., Момот А.П., Бувечин Е.И. Контролируемая анти-тромботическая профилактика онкотромбозов: клинико-экономический анализ. *Сибирский онкологический журнал*, 2008, 3: 74-76.
- Zacharski Leo R. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2003, 29: 239-46.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 2002, 100, 10: 3484-3488.
- Samama MM, Gerotziakas G. Comparative Pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26: 31-6.
- Guerrini M, Guglieri S, Naggi A, Sasisekharan R, Torri G. Low molecular weight heparins: structural differentiation by bidimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33: 478-87.
- Agnes YY Lee, Mark N Levine, Ross I Baker, Chris Bowden, Ajay K Kakkar, Martin Prins, Frederick R Rickles, Jim A. Julian, M Math, Susan Haley, Michael J Kovacs, and Michael Gent. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 146-153.
- Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 10: 2130-2135.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 15: 1729-1735.
- EMA. Guidelines on Clinical and Non-Clinical Development of Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight Heparins. London: European Medical Agency; 2009. EMEA/CHMP/BMWP/11826407enfin.pdf. Accessed July 29, 2010.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119: Suppl. 1: 64S-94S.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. М.: Медиа Сфера, 2010.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 3415-20.
- Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*, 2005 Jun, 6(6): 401-10.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 16: 1128-1133.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Описаны клинические исследования медикаментозного и хирургического методов лечения эндометриоза. Несмотря на то что эндометриоз был описан еще в XIX в., полностью причины его появления и распространения не изучены. Также многие вопросы относительно методов лечения остаются далекими от решения. В связи с хроническим и часто рецидивирующим характером течения заболевания Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур». Таким образом, лечение эндометриоза должно быть не только комплексным, но и адаптированным под особенности организма каждой женщины.

Ключевые слова:

эндометриоз

гонадотропин-рилизинг-гормоны

диеногест

комбинированные оральные контрацептивы

лапароскопия

Эндометриоз – это эстрогензависимое доброкачественное заболевание, при котором эндометриальная строма и железы, часто с фиброзным компонентом, расположены за пределами матки. Существуют три основные формы эндометриоза: поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, при котором глубина инвазии превышает 5 мм, и эндометриозные кисты (эндометриомы). Эндометриоз – заболевание, которое негативно влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста за счет болевого синдрома и бесплодия, встречающегося в 50% случаев [1]. Частота встречаемости точно не установлена в основном из-за отсутствия специфических симптомов, а также вследствие того, что только лапароскопия с гистологической верификацией является самым надежным диагностическим тестом. Несмотря на то что эндометриоз был описан еще в XIX в., полностью причины его появления и распространения не изучены. Также многие вопросы относительно методов лечения остаются далекими от решения. В связи с хроническим и часто рецидивирующим характером течения заболевания Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур» [2]. План лечения должен быть индивидуальным в зависимости от симптомов эндометриоза, распростра-

ненности патологического процесса, желания иметь детей, возраста, опыта хирурга, побочных эффектов препаратов и хирургического лечения и т. д.

Возможны следующие методы лечения эндометриоза:

- симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- гормональное лечение: гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в циклическом или пролонгированном режиме, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), даназол, ингибиторы ароматазы);
- хирургическое лечение:
 - консервативное (органосохраняющее) – с сохранением матки и ткани яичников;
 - радикальное – с удалением матки и, возможно, яичников;
- комплексное лечение: сочетание медикаментозной терапии до и/или после хирургии.

Лапароскопия, бесспорно, является «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза, позволяет коагулировать или иссекать гетеротопии и спайки и, таким образом, если не предотвратить, то как минимум значительно отсрочить рецидив болезни. Полное удале-

Эндометриоз – заболевание, которое негативно влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста за счет болевого синдрома и бесплодия, встречающегося в 50% случаев

ние всех очагов эндометриоза не всегда возможно технически. В то же время нередко интраоперационные осложнения, связанные с повреждением нижних отделов кишечника и мочеполового тракта, инфекционные осложнения и формирование послеоперационных спаек, иногда более выраженных, чем до операции. Преимущества и недостатки медикаментозной терапии приведены в таблице [3].

НПВП часто применяются женщинами для купирования болевого синдрома, однако клинические исследования крайне скудны. Главным сдерживающим фактором длительного использования НПВП являются побочные эффекты, такие как язва желудка и ановуляторный эффект при применении в середине менструального цикла [4, 5]. Наиболее часто в клинической практике для лечения эндометриоза используются агонисты ГнРГ, даназол и некоторые прогестины. По сравнению с эутопическим эндометрием, эндометрий в имплантатах синтезирует больше простагландинов, эстрогенов и провоспалительных цитокинов, это приводит к пролиферации и инфильтративному росту, обуславливая боль. Более того, повышенная активность ароматазы потенцирует синтез циклооксигеназы 2-го типа и выработку простагландина E₂, который усиливает синтез эстрогенов. Таким образом, любой препарат, снижающий синтез эстрогенов в яичниках, негативно влияет на этот патогенетический механизм и снижает эндометриоз-ассоциированную боль. Поэтому имеет значение тот уровень эстрогенов, который достигается при подавлении овуляции и снижении уровня эстрогенов, поскольку в ответ на снижение уровня эстрогенов могут возникнуть симптомы, сходные с таковыми при климактерическом синдроме, а также возможно влияние на минеральную плотность костной ткани.

КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. P. Vercellini et al. полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза [6]. В состав большинства КОК входит этинилэстрадиол, значительно более активный, чем эстрадиол. В настоящее время высказываются опасения, что этинилэстрадиол может поддерживать локальную гиперэстрогению в гетеротопиях, таким образом, «подстегивая» эндометрий. Хотя КОК не входят в протоколы

лечения эндометриоза во многих странах, тем не менее их используют долгое время при необходимости в контрацепции у таких больных. Также КОК не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза, хотя и указаны во многих национальных руководствах и стандартах лечения. Возможно применение пероральных эстрогенпрогестероновых контрацептивов, однако этот вопрос изучен недостаточно.

Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур»

Даназол – это андрогенный стероидный препарат, достаточно эффективный при лечении эндометриоза. По данным исследований, более 80% пациенток отмечают исчезновение или значительное ослабление боли [7–9], но его применение ограничено частыми побочными эффектами: влиянием на липидный профиль, прибавкой массы тела, отеками, усилением секреции сальных желез и акне, сухостью во влагалище, приливами, гирсутизмом, гепатотоксичностью и атрофией молочных желез. Пероральные, парентеральные, внутриматочные контрацептивы или прогестины в виде имплантатов используются в течение десятилетий с различной доказательной базой. Однако для достижения терапевтического эффекта зачастую необходимо переходить на более высокие дозировки по сравнению с другими показаниями для их применения, что, конечно, увеличивает частоту побочных реакций (прибавка массы тела, андрогенные эффекты и сердечно-сосудистые осложнения) [7, 10].

Отдельного внимания заслуживает препарат диеногест (Визанна, Bayer, Германия), который рекомендован в качестве монотерапии эндометриоза в Европе, Японии и др. Он представляет собой синтетический пероральный прогестин с выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Механизм действия на эндометриозные гетеротопии многофакторный. Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к снижению синтеза эстрадиола в рамках «терапевтического окна», что может предотвращать прогрессирование эндометриоза. При продолжительном применении вызывает гипозэстрогению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани [11]. При этом уровень гипозэстрогении не столь критично низок, поэтому не возникает симптомов, характерных для дефицита эстрогенов (приливов и т. д.), а также не отмечается снижения минеральной плотности костной ткани. В эксперименте на животных также показано, что диеногест

Таблица. Лекарственная терапия болевого синдрома при эндометриозе [3]

Преимущества
Отсутствие хирургических осложнений
Отсутствие риска формирования послеоперационных спаек
Воздействие на гетеротопии, невидимые при хирургической процедуре
Недостатки
Побочные эффекты препаратов
Высокий риск рецидива после отмены
Отсутствие эффекта на существующие спайки
Отсутствие эффекта на эндометриозные кисты
Происходит подавление овуляции, что предотвращает наступление беременности
Не влияет на бесплодие

вызывает апоптоз гранулезных клеток яичников [12]. В исследованиях на животных показано следующее влияние диеногеста: подавление пролиферации, ангиогенеза и противовоспалительный эффект диеногеста [13, 14].

НПВП часто применяются женщинами для купирования болевого синдрома, однако клинические исследования крайне скудны. Главным сдерживающим фактором длительного использования НПВП являются побочные эффекты, такие как язва желудка и ановуляторный эффект при применении в середине менструального цикла

Рандомизированное клиническое исследование показало, что перорально принимаемый диеногест более эффективен по сравнению с плацебо, уменьшая боль при подтвержденном эндометриозе [15]. В исследованиях, сравнивающих прием диеногеста длительностью 16 и 24 нед. вместе с агонистами ГнРГ у пациентов с эндометриозом и прием агонистов ГнРГ, получены сопоставимые результаты по уменьшению боли по баллам и по классификации эндометриоза rAFS при повторной лапароскопии [16]. Другое рандомизированное исследование, сравнивающее агонисты ГнРГ и диеногест, предлагают последний как сопоставимый по эффективности, но более безопасный и лучше переносимый, что связано с меньшей гипозестрогией, меньшими изменениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и маркеров костной резорбции [17].

Пациенткам, которым хирургически были удалены эндометриоидные кисты, послеоперационное лечение диеногестом 2 мг помогло предотвратить рецидив. Частота рецидивов после оперативного лечения эндометриом показало, что через 50 мес. после операции не отмечено ни одного случая рецидива эндометриомы при приеме диеногеста 2 мг. При этом рецидивы наблюдались примерно в 10% случаев при приеме КОК и у 38% при отсутствии противорецидивной терапии. Таким образом, по прошествии трех лет частота безрецидивных случаев в группе, получавшей диеногест 2 мг, составила 100%, в группе, получавшей диеногест 1 мг и КОК, – 91% и в группе, не получавшей лечение, – 65%. Данные по частоте безрецидивных случаев возникновения эндометриомы после хирургической операции представлены на рисунке [18].

Опубликованные клинические результаты исследования показали, что препарат продемонстрировал стабильное уменьшение болевого синдрома на протяжении всего времени его приема. Диеногест отличается хорошим профилем переносимости и безопасности, не оказывает неблагоприятного воздействия на липидный спектр крови и на инсулинорезистентность. Отмеченное снижение уровня эстрадиола подтверждает патогенетическую направленность действия на эндометриоидные очаги. Купирование болевого синдрома и снижение уровня кровопотери на фоне приема диеногеста являются фак-

торами, повышающими качество жизни женщин, страдающих эндометриозом [18, 19].

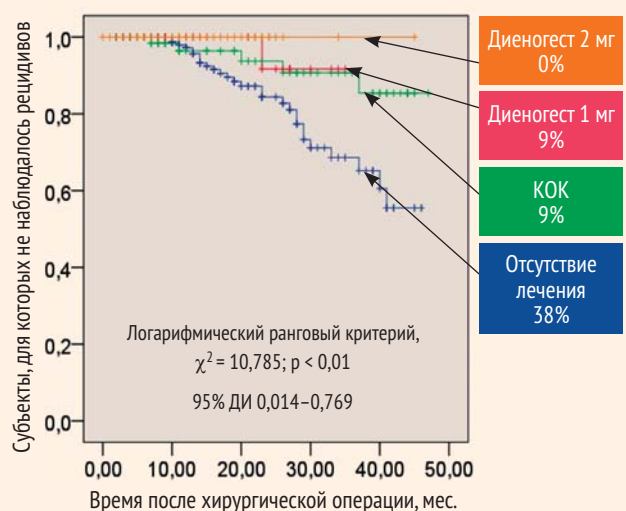
Общеизвестно, что самые эффективные методы снижения продукции эстрогенов – это двухсторонняя овариэктомия и применение агонистов ГнРГ. По понятным причинам удаление яичников в репродуктивном возрасте выполняется крайне редко. А частое и длительное применение агонистов ГнРГ ограничено в связи с высокой ценой и побочными эффектами, обусловленными гипозестрогией (аменорея, вазомоторные симптомы (80%), нарушение сна, приливы, урогенитальная атрофия (30%), головные боли (30%) и уменьшение МПКТ). Доказано, что применение ГнРГ увеличивает риск переломов спустя годы после приема препаратов. В 48-недельном рандомизированном исследовании показано, что при лечении агонистами ГнРГ в длительном режиме в сочетании с другими препаратами (add-back-терапия) качество жизни и эффективность сопоставимы с таковыми при применении КОК в непрерывном режиме [20]. Для выяснения оптимального длительного режима add-back-терапии было проведено большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Пациентки с эндометриоз-ассоциированной болью распределены на 4 группы:

1. Агонисты ГнРГ в дозе 3,75 мг в/м каждые 4 нед.
2. Агонисты ГнРГ и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).
3. Агонисты ГнРГ и малые дозы конъюгированного эстрогена 0,625 мг и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).
4. Агонисты ГнРГ и конъюгированный эстроген в высокой дозе (1,25 мг 1 р/сут) и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).

Всем пациенткам назначался кальций 1 000 мг/сут на весь срок лечения [21]. В результате данного иссле-

Рисунок. Частота безрецидивных случаев возникновения эндометриомы после хирургического вмешательства [18]



дования выяснилось, что женщины без add-back-терапии или с прогестином с добавлением 0,625 мг эстрогена или без него имели одинаковые показатели снижения тазовой боли. Добавление низких доз эстрогенов было более эффективно, чем высоких (1,25 мг). В группе с высокой дозой эстрогенов пациентки чаще прекращали лечение из-за боли, вероятно, в связи с тем, что это достаточная доза для поддержания роста и функционирования гетеротопий, что подтверждается и другими исследованиями [22]. МПКТ значительно уменьшается только в группе без add-back-терапии, в остальных группах различий в МПКТ до и после лечения выявлено не было. Вазомоторные симптомы были значительно снижены во всех группах с add-back-терапией. При отслеживании этих пациентов через 12 и 24 мес. после окончания лечения во всех группах симптомы были менее выраженные, чем через 8 мес. после начала активной терапии [23]. В случае когда невозможно проводить add-back-терапию стероидными препаратами, разработаны схемы снижения доз агонистов ГнРГ или увеличения интервала приема.

Следует отметить, что на данный момент препарат диеногест еще не зарегистрирован в США, что связано с правилами регистрации в стране. Первой линией терапии являются агонисты ГнРГ и прогестины (уровень доказательности IA). При непереносимости побочных эффектов применения высоких доз некоторых прогестинов предполагается использовать агонисты ГнРГ и низкие дозы эстрогенов и прогестина (уровень доказательности IIA). Конечно, оптимальный режим add-back-терапии еще предстоит выяснить, и нет сравнительных исследований препарата диеногест с агонистами ГнРГ в сочетании с поддерживающей терапией. Однако, возможно, в будущем в схемах лечения эндометриоза будет сочетание диеногеста и агонистов ГнРГ или их последовательное применение в зависимости от целей лечения и репродуктивных планов пациенток.

КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. Р. Vercellini et al. полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза

В пользу этого говорит нерандомизированное исследование, проведенное в Японии, сравнивающее применение диеногеста в дозе 2 мг/сут 12 мес. с последовательным лечением агонистами ГнРГ 4–6 мес., после чего назначался диеногест 1 мг/сут [24]. Были получены обнадеживающие результаты; авторы заключают, что длительное применение диеногеста у женщин после лечения агонистами ГнРГ является обоснованным.

Необходимо признать, что в выборе терапии немаловажным фактором является стоимость, т. к. все расходы фактически ложатся на плечи женщины. Любая дли-

тельная схема, включающая в себя агонисты ГнРГ, очень затратна и должна быть обоснована с позиции эффективности и безопасности. В этом отношении выгодно отличается диеногест, побочные эффекты которого предсказуемы. Однако выраженный клинический эффект не позволяет пациенткам отказываться от лечения в подавляющем большинстве случаев. Тем не менее необходимы более масштабные исследования, направленные на оценку экономической целесообразности применения диеногеста.

Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к снижению синтеза эстрадиола в рамках «терапевтического окна», что может предотвращать прогрессирование эндометриоза. При продолжительном применении вызывает гипозэстрогению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани

Применение ингибиторов ароматазы – это новый многообещающий метод лечения эндометриоза. Эти препараты снижают локальный синтез эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях, к тому же ингибируют образование эстрогенов в яичниках, головном мозге и жировой ткани [25]. В эндометриоидных очагах простагландин E2 стимулирует гиперпродукцию ароматазы, что приводит к локальному синтезу эстрогенов из андрогенов. Эстрогены, в свою очередь, увеличивают синтез простагландина E2, обеспечивая положительную обратную связь. В нескольких описательных работах и одном рандомизированном исследовании ингибиторы ароматазы использовались для лечения тяжелых форм эндометриоза [25–33]. При систематическом обзоре этих исследований выяснилось, что ингибиторы ароматазы статистически значимо более выражено снижают боль в сравнении с агонистами ГнРГ [34]. Важно знать, что ингибиторы ароматазы вызывают значительную потерю костной плотности при длительном применении и не могут назначаться в виде монотерапии у пременопаузальных женщин, т. к. вызывают мультифолликулярные изменения в яичниках за счет стимуляции фолликуло-стимулирующего гормона. В этом случае целесообразно сочетание с агонистами ГнРГ или эстроген-прогестиновыми контрацептивами [30]. В настоящий момент ингибиторы ароматазы не имеют зарегистрированных показаний в РФ для лечения эндометриоза.

Еще одним перспективным направлением в лечении эндометриоза является попытка минимизировать воспалительный компонент в гетеротопиях. Важная роль в генезе симптомов эндометриоза отводится провоспалительным цитокинам и активации оксидативного стресса, при этом происходит активация внутриядерного воспалительного медиатора NF- κ B (ядерный фактор каппа-энхансер легких цепей активированных В-клеток), который может поддерживать воспалительный ответ и стимулировать ангиогенез. Однако системати-

ческие обзоры не доказали целесообразность применения антагонистов фактора некроза опухоли- α [35] или пентоксифиллина [36] для лечения симптомного эндометриоза.

Общеизвестно, что самые эффективные методы снижения продукции эстрогенов – это двухсторонняя овариоэктомия и применение агонистов ГнРГ

Несмотря на то что существует уже достаточно много препаратов для медикаментозного лечения эндометриоза, ни один из них не может быть идеальным для

использования в течение всей жизни женщины. Женщина с эндометриозом – это сложный пациент для врача-гинеколога. Индивидуальный план ведения такой пациентки может включать в себя в ряде случаев (не всегда обязательно) хирургическое лечение, длительную медикаментозную терапию и подразумевать возможность выполнения репродуктивной функции, возможно, неоднократно.

В мире ведутся многочисленные клинические исследования, направленные на поиск новых препаратов для лечения эндометриоза, для специфической таргетной терапии. Нельзя забывать о том, что эндометриоз – это хроническое, рецидивирующее и прогрессирующее заболевание.



ЛИТЕРАТУРА

- Holoch K.J., Lessey B.A. Endometriosis and infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 53(2): 429–438.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2008, 90: 260.
- Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н. и соавт. Медикаментозная терапия в лечение эндометриоза, *ПМЖ*, 2014, 14, 1010.
- Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2005, 20(10): 2698–2704.
- Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2:CD004753.
- Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2011, 17(2): 159–170.
- Telimaa S., Puolakka J., Ronnberg L., Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 1987, 1(1): 13–23.
- Barbieri R.L., Evans S., Kistner R.W. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil. Steril.*, 1982, 37: 737.
- Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. :CD000068.
- Muneyirci-Delale O., Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 1998, 43(1): 24–27.
- Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, 2008, 73(2): 222–231.
- Sasagawa S., Shimizu Y., Nagaoka T. et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J. Endocrinol. Invest.*, 2008, 31(7): 636–641.
- Mueck A.O. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? *Gynaecol. Forum.*, 2010, 15(2): 18–23.
- Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum. Reprod.*, 2010, 25(11): 2851–2858.
- Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis associated pelvic pain: a 12 week, randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010, 151: 193–198.
- McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*, 2010, 70: 2073–2088.
- Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24 week, randomized, multicentre, openlabel trial. *Hum. Reprod.*, 2010, 25: 633–641.
- Strowitzki T., et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010, 151: 193–198. Petraglia F, et al. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285: 167–173.
- Ota Y., Kurashiki, Japan. Postoperative treatments with progestins and prevention of endometriosis recurrence: effectiveness of dienogest and combined oral contraceptives (COCs), VIII International Congress on Reproductive Medicine, Jan, 2014.
- Guzick D.S., Huang L.S., Broadman B.A. et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil. Steril.*, 2011, 95: 1568.
- Hornstein M.D., Surrey E.S., Weisberg G.W., Casano L.A. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet. Gynecol.*, 1998, 91: 16.
- Hurst B.S., Gardner S.C., Tucker K.E. et al. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. *JSL*, 2000, 4: 97.
- Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99: 709.
- Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, April 5, 2011.
- Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.*, 2006, 85: 1307.
- Razzi S., Fava A., Sartini A. et al. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomized woman. *BIOG*, 2004, 111: 182.
- Takayama K., Zeitoun K., Gunby R.T. et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil. Steril.*, 1998, 69: 709.
- Ailawadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2004, 81: 290.
- Shippen E.R., West W.J. Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil. Steril.*, 2004, 81: 1395.
- Amsterdam L.L., Gentry W., Jobanputra S. et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for Endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2005, 84: 300.
- Hefler L.A., Grimm C., van Trotsenburg M., Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2005, 84: 1033.
- Fatemi H.M., Al-Turki H.A., Papanikolaou E.G. et al. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod. Biomed. Online*, 2005, 11: 455.
- Soysal S., Soysal M.E., Ozer S. et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.*, 2004, 19: 160.
- Nawathe A., Patwardhan S., Yates D. et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BIOG*, 2008, 115: 818.
- Lu D., Song H., Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD008088.
- Lu D., Song H., Li Y. et al. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 1:CD007677.



Korga

эндометриоз — больной вопрос

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

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза^{3,4}
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипоестрогенией^{5,6}
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования^{1,6,7}



Визанна (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. Показания к применению: Лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбофлебит, 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 осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и 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 и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбофлебит глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь, по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. 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, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение распирания живота, рвота, алоpecia, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Ссылки: 1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва, 2013, 86с. | 2. Dunselman GA, 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, multicentre, 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. Harada T, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis - a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial [abstract]. Fertil Steril. 2009;91(3):675-681. | 6. Seitz C, et al. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a oneyear, 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. | 7. 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

Визанна

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ –

РЕЗЕРВ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЖЕЛАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Обзор содержит сведения о недостаточной частоте применения (менее 1%) и информированности (58–59%) российских женщин об экстренной контрацепции, современных рекомендуемых средствах, их эффективности (52–100%) и безопасности по данным клинических исследований последних лет. Повышение информированности врачей и потенциальных потребителей о высокой эффективности и безопасности экстренной контрацепции будет способствовать увеличению их использования в необходимых случаях.

Ключевые слова:

экстренная контрацепция

эффективность

безопасность

профилактика нежеланной беременности

Экстренная контрацепция (ЭК) – самый простой, высокоэффективный, не имеющий противопоказаний, не требующий дорогостоящего обследования, безопасный при использовании, самый недорогой, а значит, доступный метод контрацепции. Это пока еще неиспользованный резерв для снижения уровня нежелательных беременностей (НБ) и аборт в России.

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ И ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ОБ ЭК

Приходится констатировать, что, судя по вторичной оценке, использование метода ЭК в нашей стране незначительно – менее 1% и пока не может существенно влиять на статистику НБ [1].

Данные совместного отчета Росстата с Минздравом России, Фондом ООН в области народонаселения и Центром по контролю и профилактике заболеваний (США) о проведенном в 2011 г. обследовании репродуктивного здоровья женщин свидетельствуют, что о методах ЭК информировано только 58% российских женщин и 53% опрошенных знают источник их приобретения [2]. В целом 98% женщин или не знают, как пользоваться таким методом предохранения от НБ, или считают его недостаточно эффективным.

По данным социологического исследования, проведенного в 2012 г., среди 1 007 респонденток из 7 федеральных округов РФ (кроме Северо-Кавказского ФО) выявлено, что большинству из них (59%) известно о суще-

ствовании средств, противодействующих возникновению беременности при незащищенном половом контакте, что совпадает с данными упомянутого выше исследования. Наиболее известно потребителям средство, содержащее левоноргестрел (ЛНГ): 62% респондентов осведомлены о нем без подсказки и 80% – с подсказкой. Внутриматочная спираль (ВМС) с медью в качестве ЭК называют без подсказки 13% респондентов и 29% – с подсказкой. Большинство респондентов понимают принцип их действия (59%) [3].

Наиболее негативные последствия низкой информированности об ЭК наблюдаются в возрастной группе девочек-подростков, среди которых только половина использует какие-либо методы контрацепции при своем сексуальном дебюте и всего 0,7% применяют методы ЭК [4].

Международные эксперты отмечают, что ЭК позволяет на 85–99% снизить риск НБ после полового акта (ПА), незащищенного другим методом контрацепции, при этом препараты для ЭК входят в Список жизненно важных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5]. Однако потенциал ЭК в полной мере можно реализовать только тогда, когда люди (особенно женщины) будут знать о существовании таких методов и применять их в кратчайшие сроки для максимальной эффективности.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЭК

Согласно последнему Европейскому руководству [6], специально для ЭК применяются медьсодержащие внутриматочные средства (Cu-ВМС), которые отнесены к наиболее эффективному варианту ЭК, и 3 группы гормональных препаратов – таблетки для экстренной контрацепции (ТЭК):

■ ЛНГ (Levonorgestrel): доза 1,5 мг (Эскапел) или доза 0,75 мг (Постинор, в этом случае принимать дважды в сутки с интервалом в 12 ч);

■ улипристала ацетат (Ulipristal Acetate, Двелла): доза 30 мг;
■ мифепристон (Mifepristone): доза 10–25 мг (в качестве специализированного продукта для ЭК имеется в наличии только в нескольких странах, включая Китай, Вьетнам и Россию).

Применение комбинированного гормонального средства (метод Юзпе – комбинированный оральный контрацептив в дозе 100 мкг этинилэстрадиола и 0,5 мг ЛНГ дважды в сутки через 12 ч) в настоящее время рассматривается как средство ЭК лишь в тех регионах, где специализированная продукция не имеется в наличии и/или не доступна. Метаанализ 8 исследований, изучавший эффективность метода Юзпе, проведенный в 1999 г., заключил, что она составила 74% [7]. Анализ 2 самых крупнейших исследований, проведенный в 2003 г., дал оценку эффективности данного метода – 47–53% [8].

Информационный бюллетень ВОЗ №244, датированный июлем 2012 г., в основных фактах об ЭК сообщает следующее:

- Применение в течение 5 дней после незащищенного ПА Си-ВМС является наиболее эффективным методом ЭК (использование ЛНГ-ВМС в целях неотложной контрацепции не рекомендуется).
- Применение ТЭК рекомендуется в виде одной дозы ЛНГ 1,5 мг, принимаемой в течение 3 дней (72 ч) после незащищенного ПА.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ТЭК

На основе 12 исследований ЛНГ, в ходе которых было обследовано в общей сложности свыше 13 500 женщин, был сделан вывод о том, что данный способ применения контрацептивного средства снижает вероятность наступления НБ после одного ПА в пределах от 52 до 100% [9].

Последний систематический обзор 2014 г., выполненный М. Shohel et al. [10], показал, что режим из одной дозы ЛНГ 1,5 мг не уступает по эффективности режиму из двух доз по 0,75 мг и к тому же является более приемлемым.

Некоторые данные позволяют предположить, что эффективность данного способа применения ЛНГ сокращается по мере того, как проходит все больше времени с момента ПА. В противоположность этим данным комбинированный анализ данных, полученных в ходе четырех крупных исследований, не выявил значительного снижения эффективности данного способа применения в течение первых 4 дней после ПА [9].

В ходе ряда исследований было установлено, что как эффективность, так и побочные эффекты от применения ЛНГ не изменяются независимо от того, принимается ли оно в виде одной дозы в 1,5 мг или двух доз по 0,75 мг, каждая с интервалом в 12 ч или 24 ч (3 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ); относительный риск (ОР) = 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,53–1,33) [10, 11].



Подумай о таблетке
Эскапел® после секса,
чтобы избежать тысячи
беспокоящих вопросов

Применение **1 таблетки** препарата
Эскапел® в течение **72 часов**
после незащищенного секса
или неудачного использования
контрацептивов
безопасно
предупреждает
незапланированную
беременность.



ЭСКАПЕЛ®
Экстренная контрацепция



ГЕДЕОН РИХТЕР

Подробная информация на сайте www.pill-aftersex.ru

Для специалистов здравоохранения

Реклама

В ходе двух РКИ было установлено, что улипристала ацетат как минимум столь же эффективен, как ЛНГ, если его принять в течение 72 ч после ПА. Метаанализ (2010 г.) показал наступление беременности у 22 (1,4%) женщин из 1 617 в группе принимавших улипристала ацетат и у 35 (2,2%) среди 1 625 женщин, использовавших ЛНГ (ОР = 0,58; 95% ДИ: 0,33–0,99), без статистической разницы между группами ($p = 0,046$) [12]. На основе анализа сводных данных этих исследований можно предположить, что в течение 5 дней после ПА улипристала ацетат так же эффективен, как и ЛНГ [13]. Применение ЛНГ и улипристала ацетата после наступления овуляции и имплантации неэффективно [14].

Мифепристон, применяемый указанным выше способом, является эффективным, но его эффективность никогда не сравнивалась непосредственно с эффективностью улипристала ацетата. Комбинированный показатель частоты наступления беременности из 12 РКИ составил 1,7% (95% ДИ: 1,3–2,2), в трех испытаниях – 1,3% (95% ДИ: 0,9–1,7) [15].

Из четырех указанных видов ТЭК наименее эффективным является метод Юзпе.

Сравнительная оценка различных методов (выполненная двумя составителями обзора ВОЗ за 2008 г. независимо друг от друга) показала, что любая форма ЭК была лучше, чем ее отсутствие или плацебо [11].

В Информационном бюллетене (2012 г.) ВОЗ рекомендует в качестве ЭК использовать ЛНГ в однократной дозе. В сравнительном исследовании двух режимов приема ЛНГ среди 1 118 женщин показатель успеха составил 86,8% в группе с двукратной дозой по 0,75 мг и был значительно ниже, чем 93% в группе с использованием 1,5 мг однократно [16].

ПРИЕМ ТЭК И БЕЗОПАСНОСТЬ

Неизвестны (не зарегистрированы) серьезные медицинские осложнения от использования ТЭК. Отсутствуют данные о безопасности ЭК при частом использовании в течение длительного периода. Тем не менее ЭК может использоваться более чем один раз, даже в пределах одного МЦ [6]. Однако не рекомендуется преднамеренно использовать ТЭК в качестве постоянного, планового метода контрацепции, поскольку для этих целей существуют более эффективные методы. Современные средства ЭК высокоэффективны и безопасны даже для женщин с внематочной беременностью в анамнезе [17] и тех, кому противопоказаны методы постоянной гормональной контрацепции, включая кормящих матерей. Никакой связи не было найдено между использованием ТЭК и риском осложнений беременности, врожденных пороков развития у детей или каких-либо других неблагоприятных исходов беременности в случае ее наступления после приема ТЭК [18, 19]. В случае принятия ТЭК на фоне уже существующей беременности раннего срока они также не оказывают влияние на течение беременности и здоровье будущего ребенка. Доказано, что ТЭК не представляют опасности для

репродуктивного здоровья женщины и не вызывают бесплодия.

Для принятия ТЭК не нужно проходить осмотр или выполнять лабораторные анализы. Одновременное принятие нескольких лекарственных препаратов может снизить эффективность ТЭК. Однако независимо от этого способ применения ТЭК остается неизменным [20].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЭК

Нерегулярные вагинальные кровотечения. Межменструальные кровотечения (ММК) после приема ТЭК для потребителей являются наиболее чувствительной проблемой, которая во многих случаях сдерживает использование ТЭК. Не менее важным вопросом является изменение продолжительности менструального периода в цикле приема ТЭК.

Ситуация вызвана тем, что в гинекологии ациклические маточные кровотечения любого объема и нарушения периодичности менструаций являются симптомами серьезных нарушений здоровья в репродуктивной сфере. Это представление прочно укоренилось в сознании врачей, а теперь и потребителей, влияя на их отношение к методу.

В то же время эксперты предупреждают, что при приеме гормонального контрацептива, включая ТЭК, эти симптомы не являются признаками гинекологических заболеваний или нарушений в системе гормональной регуляции МЦ [20].

Причиной ММК после приема ТЭК является воздействие ЛНГ или мифепристона на нормальный эндометрий и его фрагментарная отслойка без последующего влияния на него как в цикле применения препарата, так и в последующем.

Исследование с участием 544 женщин, которые воспользовались ТЭК добровольно и применили одну дозу 1,5 мг ЛНГ, показало, что рано или своевременно менструация наступила у 69% женщин, а в 21% случаев была отмечена задержка более чем на неделю. Менструация была нормальной у 57% женщин, а другие отмечали ММК или меноррагии [21].

Другими исследованиями было показано, что примерно 14–15% потребителей ТЭК (по другим источникам – 5%) отмечают ММК. В среднем они длятся 2,4 дня (диапазон 1–7, очень редко – до 20 дней). 89% участников исследования отметили, что в целом по объему теряемой крови они были меньше, чем при регулярных менструальных кровотечениях, и не различались по внешнему виду [22, 23]. Исследователи пришли к выводу, что случаи ММК следует рассматривать лишь как однократный инцидент, т. к. они проходили полностью самостоятельно у 98% участников, которые не имели подобных выделений в начале исследования.

Чаще ММК начинались через 8 ч после приема ТЭК в среднем диапазоне до четвертого дня после приема и встречались достоверно ($p < 0,01$) чаще у женщин, которые имели половой контакт в первой фазе цикла, за несколько дней до предполагаемой даты овуляции.

Данные о продолжительности менструального цикла (МЦ) после использования ТЭК представлены таким образом. Продолжительность МЦ возвращается к исходным значениям в следующем цикле после лечения, если таблетки были приняты в предовуляторный период, но может быть немного дольше в том случае, если они были приняты в постовуляторный период (более шести дней). Это связано с задержкой предовуляторного пика лютеинизирующего гормона, иногда до 16 дней [10]. Объем кровопотери во время очередной менструации равен объему обычной менструации у 99% участников исследования. Было отмечено также уменьшение дисменореи как в цикле приема ТЭК, так и в следующем цикле после лечения.

Полное возвращение к нормальному профилю МЦ одинаково во всех возрастных группах у женщин с исходной длительностью цикла 27–29 дней. Женщины с коротким (<27 дней) или длительным (>29 дней) циклом отмечают более постоянное его удлинение или укорочение соответственно по сравнению с исходным уровнем [20–22].

Изменение длительности МЦ может быть и не связано с приемом ТЭК. Отмечается, что МЦ человека характеризуется средним интервалом 28 дней между двумя менструациями, при этом наблюдается значительная естественная изменчивость его продолжительности даже среди женщин, которые считают, что они имеют «регулярные» циклы. Почти половина женщин, которые утверждали, что имеют постоянную продолжительность МЦ, на самом деле имели его длину в диапазоне ± 7 дней. Средняя продолжительность циклов с разницей не более двух дней имеет место у 62% женщин (при условии, что большинство женщин могут точно описать их продолжительность).

Тошнота и рвота. Тошнота, изредка сопровождаемая рвотой, встречается менее чем у 20% женщин, придерживающихся вышеуказанного способа применения ЛНГ, и почти у 12% женщин, использующих улипристала ацетат [21]. Поскольку эти симптомы достаточно редки, то обычно не предусматривается прием противорвотного препарата перед использованием указанных гормональных средств.

Если рвота возникла в течение 2 ч после приема ЛНГ и 3 ч после приема улипристала ацетата или мифепристона, прием препарата необходимо повторить после применения противорвотных средств или установить Cu-BMC. Если рвота возникла более чем через 2 и 3 ч соответственно после приема ЭК, их эффективность не снижается [20].

Другие симптомы, которые могут наблюдаться у женщин, принимающих ТЭК, включают головную боль, боли в брюшной полости, чувствительность молочных желез, головокружение и усталость. Эти побочные эффекты обычно длятся не более нескольких дней после приема ТЭК, как правило, они проходят в течение 24 ч [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭК является высокоэффективным методом в предотвращении НБ. Положительное влияние ЭК на здоровье женщин обусловлено исключением рисков, связанных с НБ и ее прерыванием. Метод ЭК обеспечивает последовательный переход к плановому методу контрацепции. Необходимо повышение информированности врачей и потенциальных потребителей о высокой эффективности и безопасности ЭК, что будет способствовать увеличению случаев использования данного метода при необходимости.



ЛИТЕРАТУРА

- Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines, Third Edition. ECEC, 2012: 16 p.
- Репродуктивное здоровье населения России. Резюме отчета. Федеральная служба государственной статистики. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА). М., 2012. 58 с.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. 1(5): 63–71.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи. *Акуш. и гинеко.* 2013. 12: 96–101.
- WHO. Model list of essential medicines. 18th ed. Geneva: WHO, 2013. <http://mednet3.who.int/EMLib/>
- Emergency Contraception: A guideline for service provision in Europe. ECEC, 2013: 14 p.
- Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1999. 59 (3): 147–51.
- Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Biggins A, Webb A, Evans M, Ferden S, Leadbetter C. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2003. 67(4): 259–65.
- Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines, Third Edition. ECEC, 2012: 16 p.
- Shohel M, Rahman MM, Zaman A. et al. A systematic review of effectiveness and safety of different regimens of levonorgestrel oral tablets for emergency contraception. *BMC Womens Health*. 2014. 14: 54.
- Cheng L, Che Y, Gülmezoglu A. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Retrieved from <http://www.cochrane.org/>.
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010. 375(9714): 555–62.
- Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*. 2010. 82(5): 404–9.
- Gemzell-Danielsson K, Sharon TC. Ulipristal acetate (ellaOne®) for emergency contraception: review of the clinical evidence. *Future Science*. 2011. 3: 467–472.
- Piaggio G et al. Combined estimates of effectiveness of mifepristone 10 mg in emergency contraception. *Contraception*. 2003. 68(6): 439–46.
- Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contracept*. 2002. 66: 269–273.
- Mittal S, Aggarwal P. Interventions for emergency contraception: RHL commentary (last revised: 1 November 2012). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. Retrieved from <http://apps.who.int/>.
- De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril*. 2005. 84(2): 296–299. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.136.
- Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009. 24(7): 1605–1611.
- Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. (Rev. and Updated ed. ed.). Geneva, Switzerland: WHO and Center for Communication Programs. 2011: 260–300.
- Arowojolu AO, Okewole IA. Vaginal bleeding following the use of a single dose of 1.5mg levonorgestrel (LNG) for emergency contraception. *West Afr J Med*. 2004 Jul-Sep. 23(3): 191–3.
- Gainer E, Kenfack B, Mboudou E et al. Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*. 2006. 74(2): 118–124.
- Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2006. 73(4): 376–81.

С.В. АПРЕСЯН^{1,2}, д.м.н., В.И. ДИМИТРОВА¹, к.м.н., О.А. СЛЮСАРЕВА^{1,2}, к.м.н.

¹ Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский университет дружбы народов, Москва

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ, СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

В представленном исследовании проведена оценка эффективности применения препарата Овестин® (микронизированный эстриол 0,5 мг, суппозитории вагинальные) в предоперационной подготовке женщин в постменопаузе с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи.

Исследование доказывает необходимость локального использования препарата Овестин® в предоперационной подготовке женщин в постменопаузе с разной степенью пролапса гениталий и стрессовым недержанием мочи, а также раннее начало использования данного препарата у женщин в период перименопаузы с целью профилактики эстрогензависимых осложнений и снижения прогрессирования заболеваний при наличии минимальных клинических проявлений.

Ключевые слова:

пролапс гениталий

стрессовое недержание мочи

эстрогензависимые осложнения

эстриол

ВВЕДЕНИЕ

Изучению роли прогрессирующего дефицита половых стероидов в инициации репродуктивного старения посвящено большое количество научных исследований. Проблема генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) занимает лидирующие позиции в структуре болезней эстрогенного дефицита. Диспареуния, сухость и зуд во влагалище, рецидивирующие кольпиты и циститы, императивные нарушения мочеиспускания – далеко не полный перечень расстройств, возникающих в климактерии [1–3], которые снижают качество жизни женщин. ГУМС сегодня уделяется пристальное внимание, что обусловлено крайне выраженным отрицательным ее влиянием на качество жизни в климактерии, а также ожидаемым удвоением в ближайшие годы популяции женщин, страдающих ими [4–5].

Популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном увеличении средней продолжительности жизни. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. возможно четырехкратное увеличение численности женщин старше 80 лет. По данным ряда авторов, частота ГУМС в популяции колеблется от 3% в перименопаузе и до 60% в постменопаузе длительностью более 5 лет [6, 7].

В структуре гинекологических заболеваний пролапс гениталий составляет от 28 до 39%, причем 15% нуждается

ся в хирургической коррекции. Пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте старше 50 лет, имеющих клиническую картину несостоятельности мышц тазового дна [8–10]. Чаще всего пролапс гениталий сочетается с симптомами дисфункции нижних половых путей: недержанием мочи, urgenностью и затрудненным мочеиспусканием. Пролапсу гениталий сопутствует широкий спектр нарушений смежных органов, у 70% недержание мочи, у 36% нарушение дефекации, у 53% диспареуния [11–13]. Пролапс гениталий – сложный динамический процесс, который всегда имеет прогрессирующее течение, сопровождаясь развитием структурно-функциональных нарушений в организме, часто дегенеративного характера. Постепенное нарастание местных и общих симптомов сменяет продолжительный бессимптомный период. Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, не выделили какую-либо единственную причину, ведущую к развитию пролапса, а лишь подтвердили многофакторность развития [8–10, 13, 14]. Несмотря на широкое распространение пролапса тазовых органов, патофизиология и естественный процесс развития данного заболевания недостаточно изучены. Огромные эпидемиологические исследования показали, что роды, особенно вагинальные, и старение, связанное с гипострогией, являются главными факторами развития пролапса гениталий. Пролапс гениталий – во многом эстрогензависимое заболевание [13]. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительной тканях и сосудистых структурах уретры, в детрузоре, в мышцах тазового дна, в круглой связке матки в соединительнотканых структурах малого таза [2].

Эстрогенный дефицит сопровождается снижением кровообращения в органах малого таза, что приводит к

ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшается диаметр артерий влагалища, снижается количество мелких сосудов и истончаются их стенки, что ведет к уменьшению транссудации. Сходные изменения наблюдаются в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально. Активным дилататором, влияющим на состояние сосудистых сплетений, считается вазоактивный интерстициальный полипептид, синтез которого во влагалищной стенке является также эстрогензависимым [15]. Очень важным фактором является зависимость состояния коллагена, кровоснабжения и трофики мышц-детрузоров, мышц тазового дна в определенной степени от уровня эстрогенов [14, 16, 17]. В основе пролапса гениталий лежат изменения в соединительнотканых и мышечных компонентах тазового дна. При наступлении менопаузы у женщин в связи с гипоэстрогенией физиологически происходит замедление скорости обновления коллагена и структурные изменения – образование большого количества сшивок между его волокнами.

В настоящее время самым эффективным способом лечения пролапса гениталий остается хирургический. Принципами хирургической коррекции пролапса гениталий является: восстановление нормальной топографии органов малого таза, коррекция функциональных расстройств, применение комбинированных технологий с низким риском развития рецидива заболевания и хорошими функциональными результатами, использование современных синтетических материалов с учетом несостоятельности собственной соединительной ткани [18]. Трудности хирургического лечения пролапса гениталий связаны с возрастом пациентов и отягощенным соматическим анамнезом. При этом около 30% женщин нуждаются в повторном оперативном лечении в связи с развитием рецидива [8, 11, 14, 17–20]. В настоящее время оперативная гинекология располагает множеством хирургических операций для реконструкции тазового дна при генитальном пролапсе (около 400). Большое количество является следствием высокой частоты рецидивов пролапса гениталий и отсутствия универсального высокоэффективного метода восстановления тазового дна и промежности. В последнее время отмечается рост оперативных вмешательств, выполненных вагинальным доступом, что отражает общемировую тенденцию.

В структуре гинекологических заболеваний пролапс гениталий составляет от 28 до 39%, причем 15% нуждается в хирургической коррекции. Пик заболеваемости приходится на женщин в возрасте старше 50 лет, имеющих клиническую картину несостоятельности мышц тазового дна

Изучение проблемы пролапса гениталий позволит осуществить дифференцированный подбор тактики лечения и повысить эффективность лечения с учетом патогенетических и этиологических аспектов развития данной патологии.

Адекватная предоперационная диагностика и подготовка позволяет снизить количество патогенетически неоправданных операций, в т. ч. с использованием синтетических материалов, на 40%. Патогенетически обоснованная гормональная терапия препаратами половых гормонов является на сегодня одним из основных методов лечения женщин в климактерическом периоде, поскольку позволяет в некоторой мере компенсировать нарушенный возрастом гормональный гомеостаз и, таким образом, нормализовать в соответствии с возрастом функции органов-мишеней половых стероидов [7, 15, 21], что и является основной целью предоперационной подготовки.

Огромные эпидемиологические исследования показали, что роды, особенно вагинальные, и старение, связанное с гипоэстрогенией, являются главными факторами развития пролапса гениталий

При изолированных урогенитальных нарушениях, в т. ч. при инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), а также при наличии противопоказаний к системной заместительной гормонотерапии или нежелании пациентки ее применять препаратами первой линии для профилактики и терапии постменопаузальных расстройств становятся препараты для локального применения, содержащие эстриол (Овестин®), который в силу своего механизма связывания с рецепторами обладает тропностью к тканям мочеполовой тракта и не оказывает системного действия. Этими факторами обусловлена безопасность применения крема и свечей Овестин®. Однако лишь длительное применение эстриола позволяет улучшить кровоснабжение, мышечный тонус, биохимические процессы, что в конечном итоге эффективно предупреждает рецидивы ИМП. Это предполагает пожизненное применение местных форм эстриола, что возможно благодаря его безопасности [15].

Фармакоэкономические преимущества терапии местными формами препарата Овестин® очевидны: затраты на предупреждение развития симптомов ниже, чем на их лечение (3 упаковок крема Овестин® хватает на 1 год терапии в поддерживающей дозировке), применение простое, пациентка меньше страдает и применяет меньше лекарственных препаратов. С точки зрения антибактериальной терапии ИМП имеются преимущества и в том, что при уменьшении применения антибиотиков снижается риск селекции мультирезистентных микроорганизмов. В условиях стационара снижение количества ИМП уменьшает количество потенциальных источников инфекции, благодаря чему снижается нагрузка на медицинский персонал [15].

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата Овестин® в предоперационной подготовке женщин в постменопаузе с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 70 женщин в постменопаузе – 50–65

лет с различной степенью пролапса гениталий и стрессовым недержанием мочи. Женщины были разделены на 3 группы: 1-я (контрольная) – 15 женщин, не получавших в предоперационном периоде эстриол; 2-я – 25 женщин с сочетанной патологией – пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи, в предоперационном периоде получавшие лечение препаратом Овестин® (микронизированный эстриол 0,5 мг); 3-я – 30 женщин с изолированным пролапсом гениталий, получавшие лечение препаратом Овестин® (микронизированный эстриол 0,5 мг). В комплекс обследования, помимо гинекологического осмотра с оценкой состояния наружных и внутренних половых органов, входило трансперитонеальное УЗИ и комплексное уродинамическое исследование, маммография. Всем пациенткам основной группы (55 женщин) была назначена терапия препаратом Овестин® (микронизированный эстриол 0,5 мг, суппозитории вагинальные 0,5 мг; регистрационный номер П N013327/01 от 06.11.2007; производитель «Аспен Хэлс» (Нидерланды), Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, 5349 AB Oss, Клоостерштраат 6) ежедневно в течение 2 нед., после чего им были произведены оперативные вмешательства в зависимости от степени выраженности пролапса гениталий и наличия стрессового недержания мочи. Пациентам группы сравнения предоперационная терапия эстриолом не производилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время большое количество исследований посвящено сочетанному использованию сетчатых имплантов и передней кольпорафии для лечения цистоцеле и стрессового недержания мочи. Исследования показали, что лучший результат достигается при сочетанном использовании сетчатых имплантов и пластики влагалища, чем при изолированном. 25 пациенткам с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи была проведена сочетанная операция по установке сетчатого импланта и пластика стенок влагалища.

Фармакоэкономические преимущества терапии местными формами препарата Овестин® очевидны: затраты на предупреждение развития симптомов ниже, чем на их лечение, применение простое, пациентка меньше страдает и применяет меньше лекарственных препаратов

Использование синтетических имплантов требует дифференцированного подхода с учетом возраста, наличия факторов риска развития рецидивов пролапса гениталий, длительности течения и степени тяжести данного заболевания, а также наличия сопутствующей патологии органов малого таза. Использование синтетических материалов возможно после тщательного предоперационного обследования женщин для подтверждения необходимости использования данного метода, что было проведено в нашем исследовании. Синтетический

имплант устанавливался пациенткам только при наличии уродинамических нарушений и на основании рекомендаций уролога. Ограниченное использование сетчатых имплантов продиктовано высоким риском развития mesh-ассоциированных осложнений, а именно эрозий и неполного заживления слизистой влагалища, что обусловлено гипоэстрогенией.

Исследования показали, что лучший результат достигается при сочетанном использовании сетчатых имплантов и пластики влагалища, чем при изолированном. 25 пациенткам с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи была проведена сочетанная операция по установке сетчатого импланта и пластика стенок влагалища

45 женщинам 1-й и 3-й групп с пролапсами гениталий была проведена хирургическая коррекция пролапса гениталий в зависимости от степени выраженности пролапса.

Частота послеоперационных осложнений у женщин 1-й группы составила 0,08%, данные осложнения характеризовались неполным заживлением слизистой влагалища. У данных пациенток в раннем послеоперационном периоде сохранялась сухость влагалища, дискомфорт в области влагалища, в позднем послеоперационном периоде – дискомфорт во время полового акта, более длительный восстановительный период. Выписка данных пациенток из стационара происходила на 5–7-е сут. после оперативного вмешательства.

У пациенток 2-й и 3-й групп, получавших в предоперационном периоде лечение эстриолом таких осложнений, как эрозии и неполное заживление слизистой влагалища, не отмечалось. Было диагностировано одно осложнение – гематома после операционного шва. Женщины данных групп были выписаны из стационара на 3–4-е сут., восстановление половой функции у них произошло через 1 мес., исчезли неприятные ощущения во влагалище, дискомфорт во время полового акта, дизурические расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование доказывает необходимость применения препарата Овестин® в предоперационной подготовке женщин в постменопаузе с разной степенью пролапса гениталий и стрессовым недержанием мочи, а также раннее начало использования данного препарата у женщин в период перименопаузы с целью профилактики эстрогензависимых осложнений и снижения прогрессирования заболеваний при наличии минимальных клинических проявлений с целью повышения активности, работоспособности, нормализации общего самочувствия, что во многом улучшает качество жизни женщин (в т. ч. и интимной), делая ее полноценной. Эффективность хирургической коррекции пролап-

са гениталий зависит не только от выбранного метода оперативного вмешательства, но и от предоперационной подготовки и послеоперационного лечения. Адекватная пред- и послеоперационная патогенетическая терапия позволит снизить риск возникновения рецидивов заболевания и повторных хирургических вмешательств.



ЛИТЕРАТУРА

1. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения. *РМЖ*, 2000, 8(7): 284-7.
2. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Ермакова Е.И., Гаджиева З.К., Великая С.В. Урогенитальные расстройства в климактерии: Императивные нарушения мочеиспускания в климактерии. *Consilium medicu*, 2004, 6(9).
3. Лебеденко Е.Ю. Клинико-бактериологические параллели урогенитальных расстройств в постменопаузе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2015. 9 с.
4. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072.
5. Зайдиева Я.З. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология*, 2011, 13(3): 8-12.
6. Гальцев Е.В., Казенасhev В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстрогенобусловленными урогенитальными расстройствами. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2007, 2: 4-9.
7. Тихомирова Е.В. Перименопауза и урогенитальные расстройства. *Consilium medicum*, 2006, 8(6): 66-71.
8. Shalaev ON, Salimova LYa, Plaksina ND et al Vaginal surgery: natural access, opportunities. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2010, 6: 174-179.
9. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Chushkov YuV et al Pelvic prolapse: pthomorphological aspects women. *Russian Bulletin of obstetricia -gynecologist*, 2012. 12, 2: 51-57.
10. Khanzadyan ML, Konnon R, Demura TA. Immuno histochemical analyses of collagen 1 and 3 and elastine in uteri ligaments in female genital prolapse. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 156-163.
11. Totchiev GF, Toktar LR, Tigieva AV et al Vaginal biotope in women of reproductive age with pelvic floor dysfunction. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 146-150.
12. Sukhikh GT, Danilov AYU, Botasheva DA. Role of immunohistochemical and genetic factors in specifying the etiology and patogenesis of genital prolapse in women. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*, 2012, 12, 2: 47-50.
13. Maiyskova IYu, Dimitrova VI. Vaginal access to modern operative gynecology. *Statuspraesens*, 2013, 3(14): 22-27.
14. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 4(1): 21-35.
15. Salimova LYa, Shalaev ON, Parsadanyan SA. Diagnostic significance of additional instrumental methods of examination of patients with pelvic organ prolapse. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 164-169.
16. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet. Gynecol.*, 2013, 121, 2: 354-374.
17. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, Griffin M, Hart DM, Stephens E, Sturdee DW. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, 104: 87-91.
18. Radzinskiy VE. perineologiya:monograph. Second Edition corrected and supplemented. M.: PFUR, 2010. P. 372.
19. Bejenar VF. Methods of surgical treatment of rectocele in women with deletion. and the roll of internal genital organs. *Journal obstetrics and womens disease*, 2009, LVIII, 2: 16-21.
20. Konnon R, Semyatov SD, Khanzadyan ML et al Quality of life of postmenopausal women with pelvic dysfunctions. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 151-155.
21. Totchiev GF, Toktar LR, Semyatov SD. Compliance and importance in pelvic organ prolapsed. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 191-200.

Овестин®

счастье зрелой жизни!

Эстриол



Овестин помогает устранить симптомы, вызванные недостатком эстрогенов в период менопаузы:



Сухость



Жжение



Недержание

крем и свечи



1 Инструкция по медицинскому применению Овестин свечи и крем
Свидетельство о регистрации:
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Хэлс» 22.07.2014
01-2015-OVE-01-2017-RUS-058-SS



ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва,
Пресненская наб. 6, стр.2,
Бизнес-Центр «Империя Тауэр», 31 этаж

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННОГО АУТОИММУНИТЕТА

У ПАЦИЕНТОК СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ И НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

В статье представлены результаты исследований 71 пациентки со спаечным процессом и лапароскопически подтвержденным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз» (НГЭ). В соответствии с оценкой специфической сывороточной иммунореактивности все пациентки были разделены на 3 группы: группа А (нормореактивный тип), группа В (гиперреактивный тип) и группа С (гипореактивный тип). Длительность бесплодия – в среднем $6,1 \pm 1,3$ года. После хирургического лечения проводилась антигонадотропная терапия: бусерелин 3,75 мг (курсом 4–6 инъекций). Всем больным групп В и С на фоне основной терапии проводилась коррекция иммунологических нарушений. Вывод: коррекция иммунологических нарушений у больных со спаечным процессом, ассоциированным с НГЭ, способствует повышению эффективности восстановления репродуктивной функции.

Ключевые слова:

наружный генитальный эндометриоз
бесплодие
спаечный процесс
иммунореактивность

По имеющимся литературным данным, ведущее место в структуре причин женского бесплодия занимает трубно-перитонеальный фактор, связанный с нарушением проходимости маточных труб [1–3]. Основными причинами, ведущими к развитию спаечного процесса малого таза и непроходимости маточных труб, являются воспалительные заболевания женских половых органов и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) [4]. В последние годы отмечается неуклонный рост частоты НГЭ в структуре гинекологической заболеваемости. В настоящее время этот патологический процесс встречается у 12–50% женщин репродуктивного возраста [5]. Наличие спаечно-рубцового процесса в области малого таза выявляется у 60% женщин, страдающих НГЭ [6, 7].

Проблема бесплодия у больных с НГЭ до настоящего времени остается нерешенной, поэтому дальнейший поиск эффективной терапии, направленной на восстановление репродуктивного здоровья у этого контингента пациенток, сохраняет свою актуальность.

Цель исследования: повышение эффективности лечения бесплодия у больных со спаечным процессом и НГЭ.

Материал и методы исследования: проведено обследование и лечение 71 пациентки со спаечным процессом в малом тазу и НГЭ. Для обследования больных применялся комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования. Для оценки сывороточного содержания

панели естественных регуляторных аутоантител использовали иммуноферментный метод «ЭЛИ-П-Комплекс» (содержание естественных аутоантител класса IgG).

Все пациентки в соответствии с оценкой специфической сывороточной иммунореактивности, определяемой по содержанию естественных регуляторных аутоантител, были разделены на 3 группы:

- группа А – нормореактивные – 11 (15,5%) пациенток;
- группа В – гиперреактивные – 26 (36,6%) пациенток;
- группа С – гипореактивные – 34 (47,9%) пациентки.

Основной жалобой было отсутствие беременности в течение последнего года.

Первичным бесплодием страдали 69% (49) пациенток, вторичным – 31% (22). Средняя длительность бесплодия у пациенток из группы С (гипореактивных) была достоверно выше по сравнению с группами А и В. Та же закономерность отмечена у пациенток группы В по сравнению с группой А.

Тазовые боли умеренного и выраженного характера, заметное ощущение постоянного дискомфорта как во время менструации, так и в течение большей части менструального цикла беспокоили в основном пациенток групп В и С (83,3 и 86,2% соответственно), что связано с преобладанием в них высокой степени распространения патологического процесса.

Частота перенесенных заболеваний у пациенток групп В и С достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе А, что может косвенно указывать на снижение общей сопротивляемости организма и явиться одним из факторов развития и прогрессирования НГЭ.

Таким образом, на основании совокупности симптомов, опираясь на данные клинического обследования пациенток, в ходе работы был определен ряд характерных клинических признаков НГЭ у пациенток с разным

уровнем содержания естественных регуляторных аутоантител: бесплодие (100%), тазовые боли (61%), дисменорея (53%), короткий менструальный цикл (34%).

При анализе этих данных можно сделать заключение, что выраженность и тяжесть этих симптомов достоверно чаще наблюдается у пациенток с нарушенным аутоиммунитетом.

При проведении ультразвукового исследования эхографические признаки аденомиоза I–II степени выявлены у 32% больных, причем у 23% с первичным бесплодием и у 9% с вторичным бесплодием.

Эндометриозные кисты яичников были диагностированы у 89% (63) пациенток. При этом односторонние кисты выявлены у 53% (38) и двусторонние у 35% (25) больных. Двустороннее поражение яичников достоверно чаще выявлялось у пациенток гипореактивной группы (68%), односторонние кисты были выявлены у большинства больных (92%) гиперреактивной группы.

Основными причинами, ведущими к развитию спаечного процесса малого таза и непроходимости маточных труб, являются воспалительные заболевания женских половых органов и наружный генитальный эндометриоз

По результатам гормонального исследования уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, аденокортикотропного гормонов, эстрадиола, кортизола, тестостерона, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата были в пределах нормы.

Таким образом, анализ результатов исследования показателей аутоиммунитета с данными обследования пациенток с бесплодием, спаечным процессом и НГЭ показал: изменения аутоиммунитета по гипер- и гипореактивному типу при НГЭ ассоциированы с большой длительностью заболевания и тяжестью процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациенткам проводили комбинированную терапию.

I этап – хирургическое удаление морфологического субстрата лапароскопическим доступом.

II этап – антигонадотропная терапия: аГнРГ (бусерелин 3,75 мг) парентерально на 2–4-й день после операции по 1 инъекции 1 раз в 28 дней курсом 4–6 инъекций. Препараты группы агонистов ГнРГ также обладают противоспаечной активностью в отношении спаек, формирующихся при эндометриозной болезни, и рассматриваются в качестве средства профилактики спаек при эндометриозе.

С целью повышения эффективности восстановления фертильности всем больным гиперреактивной и гипореактивной групп (84,5%, $n = 60$) на фоне основной терапии проводили коррекцию иммунологических нарушений в зависимости от уровня отклонений и специфики в продукции эмбриотропных аутоантител.

Пациенткам с выраженной активацией иммунных процессов (36,6%) с целью подавления активности иммунной системы, коррекции выявленных нарушений и профилактики ранних потерь беременности рекомендовали прием гестагенов (дидрогестерон 20 мг с 18-го по 27-й день цикла) и дополнительно терапию глюкокортикоидами (метилпреднизолон 2–4 мг/сут) до наступления беременности.

Средства, используемые для повышения активности иммунной системы, назначали пациенткам с гипореактивным состоянием аутоиммунитета, с целью иммунокоррекции назначали индуктор синтеза эндогенного интерферона тилорон по схеме 250 мг/сут – 2 дня, далее по 125 мг через 48 ч – 4 нед. и иммуномодулятор азоксимебра бромид 12 мг интравагинально, ежедневно 10 дней с повторными курсами в течение 3–6 мес. под контролем «Эли-П-Тест».

По результатам лапароскопии спаечный процесс I степени выявлен у 30% больных, II степени – у 21% больных, III степени – у 27% пациенток и IV степени – у 23% больных. Степень выраженности спаечного процесса коррелировала с уровнем нарушения иммунореактивности. У подавляющего большинства пациенток с III и IV степенью выраженности спаечного процесса отмечался низкий уровень эмбриотропных аутоантител. Четкой корреляции между степенью выраженности спаечного процесса и степенью распространенности наружного эндометриоза выявлено не было.

Результаты лечения бесплодия оценивались в течение 12 мес. после проведенного комбинированного лечения. Эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток группы А составила 73% ($n = 8$), группы В – 46% ($n = 12$), группы С – 29% ($n = 10$).

У 56% ($n = 39$) пациенток беременность не наступила. Преимущественно это пациентки гипореактивной группы с дистальным поражением маточных труб, выраженными перитонеальными спайками, III–IV степенью НГЭ.

Вывод. Суммарная эффективность восстановления репродуктивной функции после проведения коррекции нарушений иммунореактивности в комплексной терапии бесплодия у пациенток со спаечным процессом, обусловленным НГЭ, составила 44,3%, что на 9% превышает литературные данные.



ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольская К.В., Штыров С.В., Мачанские О.В., Чеченова Ф.К. Исходы реконструктивно-пластических операций при трубно-перитонеальной форме бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2001, 3: 12–5.
2. Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия. *Акуш и гинекол*. 2002, 2: 56–59.
3. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М., 2010. 96–113.
4. Адамьян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. 2004. С. 228.
5. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. 2006. С. 18.
6. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. 2002. С. 452.
7. Trinder J, Cahill DJ. Endometriosis and infertility: the debate continues. *Hum Fertil (Camb)*, 2002.

АПОПТОЗ В ПЛАЦЕНТЕ

ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Цель – определить наличие и степень выраженности апоптоза в плаценте при преэклампсии. В исследование была включена 31 пациентка. Все пациентки были разделены на 2 группы: I (основную группу) составили 11 беременных с преэклампсией, II (группу сравнения) – 20 здоровых пациенток. Проведена оценка апоптоза методом TUNEL в плаценте. Выявлено, что при преэклампсии уровень апоптоза в плаценте значительно выше уровня апоптоза у условно здоровых, а в отдельных случаях наблюдается разрушение стволовых ворсин за счет программируемой клеточной гибели стромы ворсин и синцитиотрофобласта. При преэклампсии окислительный стресс приводит к повышению уровня апоптоза в ворсинах плаценты. Апоптозу могут подвергаться не только клетки трофобласта, но и в некоторых случаях клетки стромы ворсин.

Ключевые слова:

преэклампсия, апоптоз
окислительный стресс

Окислительный стресс (ОС) играет важную роль в обеспечении иммунологической толерантности во время беременности [1]. Вместе с тем чрезмерно высокий уровень активных форм кислорода (АФК) или недостаток ферментов антиоксидантной защиты может вызывать неизбирательное повреждение биологических молекул, нарушать функции или приводить к клеточной смерти. Существуют механизмы физиологической адаптации, реагирующие на повышение АФК во внеклеточной среде и приводящие к повышению экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты. Осложненное течение беременности в III триместре часто бывает ассоциировано с системным воспалительным ответом, связанным с активностью периферических гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов, продуцирующих АФК [2–4]. Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности является преэклампсия (ПЭ) [5]. Уровень ОС и системного воспаления при ПЭ значительно выше, чем при нормальной беременности [6]. По данным L. Myatt и X. Cui [7], G.J. Burton et al. [8], ОС развивается на ранних этапах формирования ПЭ.

Кроме того, ОС может быть причиной возникновения апоптоза в различных тканях. Клетки, имеющие дефекты антиоксидантной защиты, наиболее чувствительны к воздействиям, вызывающим их запрограммированную гибель [9, 10]. При исследовании плацент женщин с ПЭ было показано увеличение уровня апоптоза по сравнению с нормой [5, 11]. Таким образом, актуальным является исследование ОС как причины апоптоза клеток плаценты и последующего развития ПЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование была включена 31 пациентка. Все пациентки были разделены на 2 группы: I (основную

группу) составили 11 беременных с ПЭ, II (группу сравнения) – 20 условно здоровых пациенток. Проведены исследования экспрессии генов методом qPCR и оценка апоптоза методом TUNEL в плаценте.

Критерии включения в исследование:

Для основной группы:

■ Одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, осложненная ПЭ.

Для группы сравнения:

■ Неосложненное течение данной одноплодной беременности, наступившей в естественном цикле.

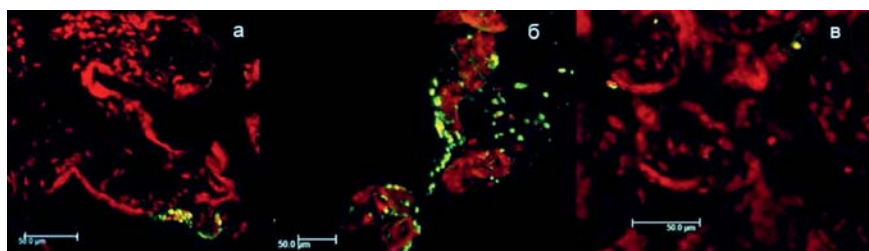
Критерии исключения общие:

- многоплодная беременность,
- острые воспалительные заболевания,
- тяжелая экстрагенитальная патология,
- аутоиммунные и онкологические заболевания.

Гистохимическое исследование. Ткань плаценты фиксировали в течение 24 ч в 4%-ном параформальдегиде на фосфатном буфере (PBS) при температуре 4 °C. Затем без отмывания переносили в 30%-ную сахарозу еще на 24 ч при температуре 4 °C. После этого ткань замораживали в среде для заключения замороженных образцов O.C.T. Compound (Sakura Finetek, USA). Срезы готовили на криостате Microm HM 525 (Thermo Scientific, UK) толщиной 12 мкм. Реакцию TUNEL проводили с использованием набора In Situ Cell Death Detection Kit, Fluorescein (Roche, Germany) по рекомендациям производителя с последующим окрашиванием пропидий йодидом в концентрации 2 мкм на PBS всей ДНК. Срезы исследовали на конфокальном микроскопе Leica SP5 (Germany).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы «OriginPro 8». Значимость различий между выборками оценивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) со значением $p < 0,05$. Величины представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Рисунок. Реакция TUNEL для обнаружения клеток плаценты



а – преэклампсия, апоптоз в клетках трофобласта; б – тяжелая преэклампсия, апоптоз в клетках трофобласта и в строме стволовых ворсин; в – норма.
Красный цвет – пропидиум йодид; зеленый цвет – реакция TUNEL

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных, включенных в исследование, составил $31,5 \pm 0,9$ и $30,8 \pm 1,9$ года (по группам соответственно). Достоверных различий в частоте перенесенных в детстве детских инфекционных заболеваний, соматических и гинекологических заболеваний отмечено не было. Заметим, что у всех пациенток, включенных в исследование, не было артериальной гипертензии до наступления настоящей беременности.

Анализ течения настоящей беременности установил, что ее течение у пациенток основной группы чаще осложнялось угрозой прерывания в I и II триместрах, однако различия не достигали статистической значимости. В подавляющем большинстве случаев (81,8%) имела место поздняя ПЭ с дебютом проявлений после 32-й нед. беременности. При этом уровень систолического артериального давления составил $140,1 \pm 11,2$ мм рт. ст. и $117,5 \pm 8,9$ мм рт. ст. (по группам соответственно) и диастолического артериального давления $90,5 \pm 1,4$ мм рт. ст. и $71,5 \pm 2,4$ мм рт. ст. Отеки нижних конечностей отмечены в 54,5% наблюдениях. Уровень протеинурии составил $0,7 \pm 0,3$ г/л и $0,1 \pm 0,1$ г/л (по группам соответственно). Анализ показателей клинико-лабораторных данных не выявил статистически значимых различий между группами. Так, уровень тромбоцитов составил (по группам соответственно) $231,5 \pm 12,9 \times 10^9$ /л и $317,5 \pm 17,2 \times 10^9$ /л, аланинаминотрансферазы $31,7 \pm 1,9$ ЕД/л и $21,5 \pm 0,4$ ЕД/л; аспартатаминотрансферазы $35,7 \pm 2,9$ ЕД/л и $27,5 \pm 1,8$ ЕД/л.

Все пациентки были родоразрешены в связи с нарастанием степени тяжести ПЭ путем операции кесарева сечения, которая была проведена типично. Достоверных различий в осложнениях послеоперационного периода выявлено не было. Следует отметить, что статистически значимых различий в оценке состояния детей при рождении и массо-ростовых соотношений в 63,6% случаев не выявлено. Вместе с тем следует отметить, что в 18,2% дети родились в асфиксии тяжелой степени при родоразрешении в сроке 37 нед. беременности и в 18,2% – при ранней тяжелой ПЭ (24–26-я нед. беременности) имело место досрочное родоразрешение с неблагоприятным неонатальным исходом.

Для обнаружения клеток плаценты в поздней стадии апоптоза была проведена реакция TUNEL. Выявлено, что при ПЭ наблюдается гибель клеток трофобласта по пути апоптоза (рис., а), а в некоторых случаях тяжелой ПЭ раз-

вивается апоптоз клеток трофобласта и стромы стволовых ворсин (рис., б). В плацентах группы сравнения вышеуказанных явлений не наблюдалось (рис., в).

Сосуды плаценты при ПЭ подвергаются сильному ОС, приводящему к системному воспалению [2]. В исследованиях М. Lappas et al. [4] было показано увеличение экспрессии генов антиоксидантной защиты относительно нормы в большинстве наблюдений в плаценте при гестационном сахарном диабете.

Следует отметить, что в данном исследовании в подавляющем большинстве анализируемых случаев имела место умеренная поздняя ПЭ, верифицированная согласно критериям тяжести. Учитывая отсутствие достоверных различий в осложнениях раннего неонатального периода, можно предположить, что при умеренной ПЭ в плаценте, приводящей к возникновению апоптоза клеток трофобласта, ОС можно расценивать как компенсаторный. В случаях же ранней тяжелой ПЭ на сроках 24–26 нед., когда родоразрешение сопровождалось неблагоприятными перинатальными исходами, апоптоз выявляли не только в клетках трофобласта, но и в ворсинах плаценты, что свидетельствует о тяжести поражения.

Таким образом, ОС приводит к повышению уровня апоптоза в ворсинах плаценты при ПЭ. Установлено, что при тяжелой ПЭ апоптозу могут подвергаться не только клетки трофобласта, но и в некоторых случаях клетки стромы ворсин, что приводит к их гибели. При этом разрушение ворсин приводит к попаданию крови плода в материнский кровоток, что, вероятно, может являться предиктором развития тяжелой формы ПЭ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response – a review. *Placenta*, 2003, 24(Suppl. A): 21–27.
2. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*, 2009, 30(Suppl. A): 38–42.
3. Can M, Guven B, Bektas S, Arkan I. Oxidative stress and apoptosis in pre-eclampsia. *Tissue Cell*, 2014 Dec, 46(6): 477–81. doi: 10.1016/j.tice.2014.08.004.
4. Lappas M, Mitton A, Peermezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol*, 2010, 204, 1: 75–84.
5. Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е. и др. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*, 2015, 3: 11–15.
6. Sandstrom PA, Mannie MD, Butke TM. Inhibition of activation-induced death in T cell hybridomas by thiol antioxidants: oxidative stress as a mediator of apoptosis. *J Leukoc Biol*, 1994, 55, 2: 221–226.
7. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*, 2004, 122, 4: 369–382.
8. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset pre-eclampsia. *Placenta*, 2009, 30(Suppl. A): 43–48.
9. Stehbens WE. Oxidative stress in viral hepatitis and AIDS. *Exp Mol Pathol*, 2004, 77, 2: 121–132.
10. Iskushnykh IY, Popova TN, Agarkov AA et al. Expression of glutathione peroxidase and glutathione reductase and level of free radical processes under toxic hepatitis in rats. *J Toxicol*, 2013, 2013: 870628.
11. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN et al. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 4: 1025–1034.



ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 год

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» —

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

Стоимость годовой подписки на 2016 год — **6 534 руб.**

Стоимость подписки на I полугодие 2016 года — **3 630 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»

«Пресса России»

«Каталог российской прессы Почта России»

индексы 48562, 70223

индекс 27871

индекс 35610

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

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 «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров,
тел. (8332) 37-72-03

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

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00
тел. (495) 651-82-19

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

По всем интересующим вопросам обращайтесь в отдел подписки

- по телефону (495) 780-34-25;
- по факсу: (495) 780-34-26;
- по email: podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

через Интернет: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,

на выставках и семинарах

e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			–
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7718825272 \ 771801001 000 «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225